

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

SYNCHRONIZACE ELEKTROPORAČNÍCH PULZŮ SE SRDEČNÍM RYTMEM

EKG SYNCHRONIZATION OF ELECTROPORATION PULSES

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Michal Nohel

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Veronika Novotná

BRNO 2019

Bakalářská práce

bakalářský studijní obor **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Student: Michal Nohel

ID: 195725

Ročník: 3

Akademický rok: 2018/19

NÁZEV TÉMATU:

Synchronizace elektroporačních pulzů se srdečním rytmem

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se s principem buněčné elektroporace. 2) Vytvořte přehled oblastí, kde se využívá synchronizace lékařských úkonů s EKG signálem. 3) Provedte literární rešerši metod synchronizace ve zmíněných oblastech a zhodnoťte jejich vhodnost pro účely elektroporace. 4) Zvolte vhodnou metodu synchronizace a diskutujte všechna její bezpečnostní rizika. 5) Diskutujte otázku citlivosti různých oblastí těla na podněty spojené s elektroporačním procesem. 6) Analyzujte technické možnosti snímání signálu EKG využitelné pro účely elektroporace. 7) Navrhněte konkrétní metodu snímání a zpracování signálu EKG a optimální algoritmus spouštění elektroporačního pulsu. 8) Provedte ověřovací experiment a diskutujte výsledky.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] RUBINSKY, B., Irreversible Electroporation. 1. Berlin: Springer-Verlag. 2010. ISBN 978-3-642-05419-8.

[2] PATOČKA, Miroslav. Magnetické jevy a obvody ve výkonové elektronice, měřicí technice a silnoproudé elektrotechnice. V Brně: VUT IUM, 2011. ISBN 978-80-214-4003-6.

[3] MALI, B., T. JARM, F. JAGER a D. MIKLAVČIČ. An algorithm for synchronization of in vivo electroporation with ECG. Journal of Medical Engineering & Technology. 2009, 29(6), 288-296.

Termín zadání: 4.2.2019

Termín odevzdání: 24.5.2019

Vedoucí práce: Ing. Veronika Novotná

Konzultant:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Bakalářská práce se zabývá principem buněčné elektroporace a jejími druhy. Dále popisuje termální a netermální ablační techniky se zaměřením na ireverzibilní elektroporaci. Její součástí je přehled oblastí, ve kterých se využívá synchronizace lékařských úkonů s EKG signálem, přehled technik a měření elektrokardiografického signálu. Dále je diskutována citlivost lidského těla na elektroporační pulzy. Při elektroporaci jsou do pacienta aplikovány krátké vysokonapěťové pulzy. Pokud by byly tyto pulzy aplikovány do vulnerabilní fáze srdečního rytmu, mohla by vzniknout fibrilace komor. Z důvodu bezpečnosti při klinickém využití je proto nezbytná synchronizace aplikace pulzů se srdeční aktivitou pacienta. Součástí praktické části je vytvoření programu v LabVIEW právě pro tento typ synchronizace. Vytvořený program byl testován a dosažené výsledky byly vyhodnoceny z hlediska možnosti praktického použití.

KLÍČOVÁ SLOVA

elektroporace, ireverzibilní elektroporace, synchronizace, ablace, kardiologie, EKG, real-time detekce QRS

ABSTRACT

Bachelor thesis is focused on cells electroporation principle and its types. It further describes thermal and nonthermal ablation techniques with an emphasis on irreversible electroporation. It contains an overview of fields, where medical procedures in combination with ECG signal are used, and an overview of techniques and measurements of the electrocardiographic signal. Further, the sensitivity of the human body to electroporation pulses is discussed. During electroporation, short high-voltage pulses are applied. Ventricular fibrillation may occur if the electroporation pulse is applied to the vulnerable period of the heart rhythm. Synchronization of pulse application with heart activity of the patient is necessary for health and safety reasons in clinical practice. The practical part of the thesis is about a LabVIEW program for this kind of synchronization. The created program is tested and the obtained results achieved are evaluated in terms of practical use.

KEYWORDS

electroporation, irreversible electroporation, synchronization, ablation, cardiology, ECG, real-time detection of QRS

NOHEL, Michal. *Synchronizace elektroporačních pulzů se srdečním rytmem*. Brno, 2019, 56 s. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce: Ing. Veronika Novotná

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma „Synchronizace elektroporačních pulzů se srdečním rytmem“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

podpis autora

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucí mé bakalářské práce slečně Ing. Veronice Novotné a Ing. Daliborovi Červinkovi za odborné vedení, konzultace, trpělivost a podnětné návrhy při zpracování mé bakalářské práce. Dále bych rád poděkoval rodině za podporu během celého studia.

Brno

.....

podpis autora

Obsah

Úvod	1
1 Elektroporace	2
1.1 Buněčná elektroporace	2
1.2 Druhy elektroporace	3
1.2.1 Reverzibilní elektroporace	3
1.2.2 Ireverzibilní elektroporace	4
2 Druhy ablací	5
2.1 Termální ablace	5
2.1.1 Radiofrekvenční ablace	5
2.1.2 Mikrovlnná ablace	5
2.1.3 Laserová ablace	6
2.1.4 Kryoablace	6
2.2 Netermální ablace	7
2.2.1 Elektroporace pomocí stejnosměrných vysokonapěťových pulzů	8
2.2.2 Elektroporace pomocí střídavých vysokonapěťových pulzů . .	9
3 Oblasti využívání synchronizace s EKG	13
3.1 Synchronizace se zobrazovacími modalitami	13
3.1.1 CT srdce	13
3.1.2 Magnetická rezonance srdce	15
3.1.3 SPECT srdce	16
3.1.4 PET srdce	17
3.2 Synchronizace při terapeutických zákrocích	17
3.2.1 Elektrická kardioverze	17
3.2.2 Kardiostimulace	18
3.2.3 Implantabilní kardiovertery-defibrilátory	23
3.3 Synchronizace při zátěžové echokardiografii	24
4 Měření elektrokardiografického signálu	25
4.1 Standardní 12-ti svodový systém	25
4.2 Základní požadavky na elektrokardiograf	28
4.3 Blokové schéma elektrokardiografu	28
4.4 Nutné parametry EKG signálu pro synchronizaci	28

5	Citlivost lidského těla na elektrický proud	30
5.1	Účinky elektrického proudu na lidský organizmus	30
5.2	Experimentální ověření citlivosti lidského těla na H-FIRE elektropo- rační pulzy	31
6	Praktická část	33
6.1	Načítání signálu	35
6.2	Filtrace a vyhlazení signálu	35
6.3	Získání délky R-R intervalu a nastavení adaptivního prahu	37
6.4	Rozhodovací pravidla a dodání impulzu	38
6.5	Hodnocení kvality vytvořeného programu	41
6.5.1	Ověření funkčnosti off-line verze programu	41
6.5.2	Experimentální ověření funkčnosti na EKG simulátoru	42
6.5.3	Experimentální ověření funkčnosti na dobrovolníkovi	43
6.6	Zhodnocení výsledků a možnosti inovací	45
7	Závěr	46
	Literatura	47
	Seznam symbolů, veličin a zkratk	52
	Seznam příloh	53
A	Blok diagramy	54
B	Obsah přiloženého CD	56

Seznam obrázků

1.1	Buněčná membrána	2
2.1	Schéma NanoKnife	8
2.2	H-FIRE tvar signálu	10
2.3	Tvar signálu z experimentálního pokusu	10
2.4	Snímek z experimentu	11
2.5	Elektroporační generátor pro střídavé vysokonapěťové pulzy	12
3.1	Převodní systém srdeční	19
4.1	Einthovenovy bipolární končetinové svody I, II a III	26
4.2	Unipolární Goldbergerovy svody avR, avF a avL	26
4.3	Unipolární hrudní svody (V_1 až V_6)	27
4.4	Blokové schéma elektrokardiografu	29
5.1	Účinky elektrického proudu na lidský organismus	32
6.1	Vulnerabilní fáze pro síně a komory	34
6.2	Blokové schéma programu	35
6.3	Blokové schéma části filtrace signálu	36
6.4	Ukázka bloku filtrace fir.vi	36
6.5	Blokové schéma pro nastavení RR intervalu a adaptivního prahu	37
6.6	Ukázka inicializace pole	38
6.7	Ukázka bloku napln pole.vi	38
6.8	Blokové schéma pro řízení dodávání elektroporačních pulzů	39
6.9	Ukázka kódu řídící dodávání elektroporačních pulzů	40
6.10	Ukázka aplikace synchronizačních pulzů v offline verzi	41
6.11	Ukázka umístění synchronizačního pulzu na osciloskopu	42
6.12	Ukázka aplikace pulzů s extrasystolou	42
6.13	Detail aplikace pulzů s extrasystolou	43
6.14	Ukázka z osciloskopu z experimentálního ověření funkčnosti programu	44
6.15	Snímek z experimentu	44
A.1	Blok diagram realtime verze programu	54
A.2	Ukázka bloku, který řídí dodávání elektroporačních pulzů	55

Seznam tabulek

3.1	Kódy kardiostimulačních režimů	21
3.2	Kódy defibrilátorů	24

Úvod

Elektroporace je jev, při kterém vznikají na buněčné membráně póry v důsledku krátkých pulzů vysokého elektrického napětí [1].

Tato bakalářská práce se zabývá tím, co je to buněčná elektroporace a jaké druhy elektroporací existují. Následně se zabývá různými druhy ablací, jelikož ireverzibilní elektroporace je nová netermální minimálně invazivní ablační technika, která je využívána pro léčbu nádorů jater, prostaty, ledvin a dalších měkkých tkání. Z důvodu aplikace krátkých vysokonapěťových elektrických pulzů, je nezbytná synchronizace elektroporačních pulzů se srdečním rytmem pacienta. Proto se v další kapitole práce zabývá oblastmi, ve kterých se využívá synchronizace lékařských úkonů s EKG signálem. Práce se také zabývá problematikou měření a snímání elektrokardiografického signálu. Dále se práce věnuje účinkům elektroporačních pulzů na lidský organismus.

Praktickou část práce tvoří algoritmus pro doručování elektroporačních pulzů podle srdeční aktivity. Tento algoritmus byl otestován a vyhodnocen z hlediska praktického využití. Tento program byl vytvořen pro mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny (FNUSA-ICRC), ve kterém je zkoumána ireverzibilní elektroporace pro použití v kardiologii.

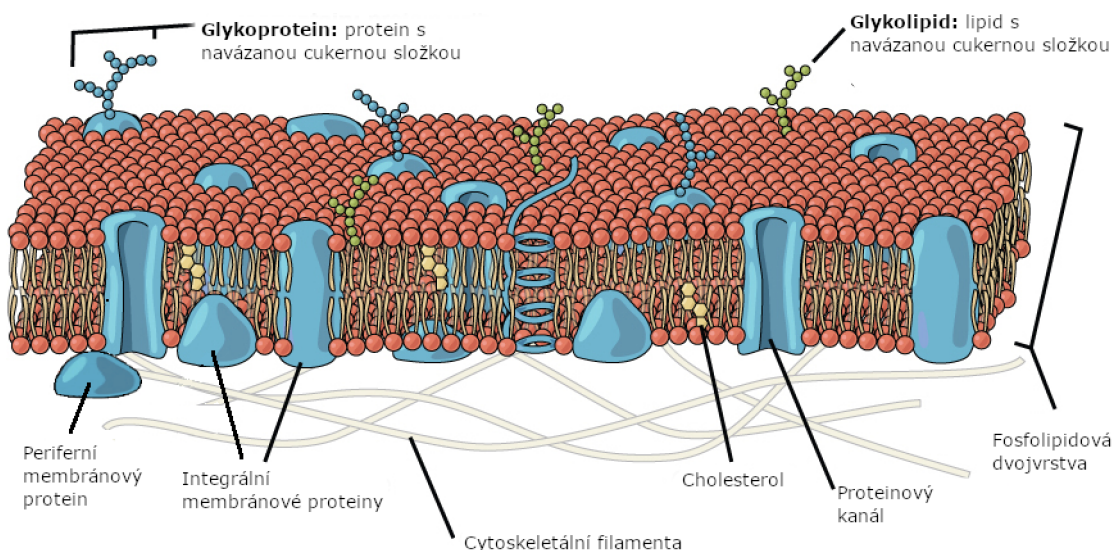
1 Elektroporace

1.1 Buněčná elektroporace

Buněčná elektroporace je jev, při kterém se zvyšuje permeabilita (propustnost) buněčné membrány pro různé ionty a makromolekuly v důsledku krátkých (milisekundových až mikrosekundových) pulzů vysokého elektrického napětí [1].

Buněčná membrána se skládá z elektricky nevodivé fosfolipidové dvojvrstvy, do které jsou zabudovány makromolekuly bílkovin (proteinů) a glykoproteinů [2, 3]. Membrána je tlustá zhruba 7,5 nm, rozděluje prostředí na intracelulární (uvnitř buňky) a extracelulární (vně buňky) a udržuje mezi nimi iontovou rovnováhu [4].

Hlavním kationtem extracelulární tekutiny je sodík (Na^+) a intracelulární tekutiny draslík (K^+). Nerovnováha mezi ionty sodíku a draslíku v buňce je udržována aktivním transportem pomocí Na^+/K^+ pumpy [3]. Nerovnoměrné rozložení hlavních iontů, mezi které patří sodík, vápník, draslík a chlor (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^-), v extracelulární a intracelulární tekutině způsobuje vznik klidového membránového napětí. Velikost napětí závisí na druhu buňky a pohybuje se kolem několika milivoltů. Na excitabilních buňkách ovšem dosahuje hodnota membránového napětí mnohem vyšších hodnot. Na axonech nervových buněk naměříme za klidových podmínek napětí kolem 60 mV a na buňce svalové kolem 90 mV [5]. Model buněčné membrány je možné vidět na obr. 1.1 [6].



Obr. 1.1: Model buněčné membrány. Upraveno z [6].

Buněčná membrána je za klidových podmínek propustná pouze pro malé nepolární molekuly, jako jsou například kyslík a oxid uhličitý a dále je membrána

propustná pro nenabitě polární molekuly jako je voda a ethanol. Naopak je téměř nepropustná pro všechny ionty a nabitě molekuly [7]. Tyto částice jsou transportovány pomocí membránových proteinů, které můžeme rozdělit na přenašeče a kanály [2, 7].

Kanály jsou integrální bílkoviny, které usnadňují přesun molekul nebo iontů přes membránu. Ionty nebo molekuly se pohybují kanálem ve směru koncentračního gradientu. Příkladem membránového kanálu mohou být aquaporiny, přes které pronikají molekuly vody. Jiným příkladem mohou být kanály pro sodné ionty, které se otevírají po navázání acetylcholinu [3].

Přenašeče jsou bílkoviny, které transportují látky ve směru koncentračního gradientu a tehdy mluvíme o usnadněné difuzi nebo proti koncentračnímu gradientu, kdy mluvíme o aktivním transportu. Při usnadněné difuzi dochází k navázání látky na specifickém místě na jedné straně membrány, čímž se změní konformace bílkoviny, která způsobí přesun a uvolnění látky na opačné straně membrány. Při aktivním transportu se narozdíl od pasivního transportu musí dodat energie. Pokud se energie dodává přímým spojením s exergonickou reakcí (reakce produkuje energii), kterou je nejčastěji štěpení ATP, hovoříme následně o primárním aktivním transportu. Nejznámějším primárním aktivním transportem je Na^+/K^+ pumpa. Pokud se energie získává například z gradientu protonů, které vznikají v průběhu respiračního řetězce, mluvíme o sekundárním aktivním transportu. Příkladem sekundárního aktivního transportu může být sekrece vodíkových protonů do žaludeční šťávy [3].

1.2 Druhy elektroporace

Podle velikosti dosažené elektrické intenzity ve tkáni lze stanovit meze účinku elektroporace na bez reakce, reversibilní elektroporaci, ireverzibilní elektroporaci a termální poškození tkáně [1].

Aby vznikl fenomén elektroporace musí být dosaženo určité prahové hodnoty elektrické intenzity v okolí buňky, která je závislá jak na vlastnostech buňky, tak na vlastnostech elektrického pulzu. Mezi vlastnosti buňky, které ovlivňují práh patří druh (typ) buňky, tvar, velikost, hustota buněk, vodivost, teplota a orientace buněk v prostoru vůči směru elektroporačního pulzu. Hodnota prahu z pohledu elektrického pulzu závisí na frekvenci, napětí, proudu, délce pulzu a vzdálenosti mezi pulzy [4].

1.2.1 Reverzibilní elektroporace

Reverzibilní neboli vratná elektroporace je děj, při kterém se vytváří v membráně póry, díky nimž se zvyšuje permeabilita membrány a přes membránu mohou procházet ionty, molekuly a makromolekuly, které by za normálních podmínek přes mem-

bránu neprošli. Po určitém čase se ale póry znovu uzavřou a permeabilita buňky se vrací do stavu před elektroporací [1]. Reverzibilní elektroporace se významně využívá v biomedicíně a genetickém inženýrství pro vpravování léčiv, barviv, proteinů a nukleových kyselin, které by se jinak do intracelulárního prostoru buňky nedostali. Využívá se také pro dopravu cytostatik do nádorových buněk [4].

1.2.2 Ireverzibilní elektroporace

Ireverzibilní elektroporace je děj, při kterém vznikají vlivem elektrických pulzů na membráně tak velké póry, které se po skončení procedury již nezacelí a buňka se stává propustnou pro všechny molekuly. Buňka po elektroporaci ztrácí vodu, scvrkává se a umírá [1, 4]. Ireverzibilní elektroporace se řadí mezi netermální minimálně invazivní ablační techniky a využívá se pro léčbu nádorů jater, prostaty, ledvin a dalších měkkých tkání. Tomuto typu elektroporace se podrobněji věnuje kapitola 2.2. Pokud hodnota elektrické intenzity v okolí buňky překročí hranici pro termální poškození, dochází ke koagulační nekróze a denaturaci bílkovin v tkáni [1].

2 Druhy ablací

K léčbě primárních nádorů a metastáz se využívá mnoho druhů ablací. Mezi již tradiční techniky patří radiofrekvenční ablace (RFA), kryoablace, mikrovlnná ablace, laserová ablace a ultrazvuková ablace. Tyto techniky se řadí mezi termální ablace a využívají se při léčbě vybraných nádorů v mnoha orgánech jako jsou játra, plíce, slinivka, ledviny, prostata a další měkké tkáně. Ireverzibilní elektroporace je nová netermální ablační technika, která by mohla překonat nedostatky, které se vyskytují u termálních metod [8]. Dnes se již ireverzibilní elektroporace využívá při léčbě nádorů jater, ledvin, prostaty a dalších měkkých tkání [1].

2.1 Termální ablace

Termální ablace využívají k odstranění nežádoucích tkání extrémní hypertermii (zvýšení teploty tkání) nebo hypotermii (snížení teploty tkání), která způsobuje buněčnou nekrózu. Buňky v lidském těle mají odlišnou teplotní toleranci, ale obecně kompletní nekróza nastává téměř okamžitě při teplotách pod -40°C nebo při teplotách nad 60°C u většiny typů buněk. Mezi hypertermní ablace patří například radiofrekvenční ablace, mikrovlnná ablace, laserová ablace a ultrazvuková ablace. Mezi hypotermní ablace patří kryoablace [9].

2.1.1 Radiofrekvenční ablace

Radiofrekvenční ablace (RFA) je světově nejrozšířenější ablační technika. Během RFA se aplikuje střídavý elektrický proud přímo do místa, které chceme odstranit. Obvykle se vloží jedna elektroda do těla (intersticiální elektroda) a druhá se umístí na kůži, například na záda (disperzní elektroda). Tato technika, kdy je do těla zavedena pouze jedna elektroda se nazývá unipolární. Bipolární technika je když jsou v těle dvě intersticiální elektrody a proud osciluje mezi těmito elektrodami přiloženými na nádor [9]. Spojením elektrod s tělem se uzavře elektrický obvod a díky velkému počtu volných iontů v těle začne tělem procházet elektrický proud. Nicméně tkáň není dokonalým vodičem a průchod radiofrekvenčního proudu způsobuje ohřev tkáně (Joulovo teplo) z důvodu vysokého odporu (impedance) tkání. Přímý ablační účinek je zde několik milimetrů, ale díky tepelnému vedení, které odvádí teplo pryč od elektrody, se konečná ablační část zvětšuje do větší vzdálenosti od elektrody [10].

2.1.2 Mikrovlnná ablace

Mikrovlnná ablace využívá dielektrický ohřev, kdy je dielektrickým materiálem tkáň. Dielektrický ohřev vzniká, když je střídavé elektromagnetické pole aplikováno na ne-

dokonalý dielektrický materiál. V tkáních jsou tímto materiálem zejména molekuly vody, které po aplikaci elektromagnetického pole začínají oscilovat. Vázané molekuly vody mají tendenci oscilovat mimo fázi s aplikovaným polem a následkem toho absorbují část energie z elektromagnetického pole a tato energie se přemění na teplo. Nejlépe tedy absorbují energii orgány obsahující hodně vody a nejméně absorbují tkáně s malým obsahem vody (tuková tkáň). K rotaci dipólů se nejčastěji využívají frekvence 915 MHz nebo 2,45 GHz. Na rozdíl od RFA, prochází mikrovlnné záření materiály, které mají nízkou nebo nulovou vodivost, jako je například vzduch [10]. Proto může být mikrovlnná ablace účinnější při léčbě nádorů v plicích, kostech nebo cystických lézích. Mikrovlnná ablace také vytváří větší ablační prostor za kratší čas než RFA [9].

2.1.3 Laserová ablace

Laserová ablace využívá jako zdroj tepla laser [11]. Laser je kvantový generátor světla, který pracuje na principu stimulované emise záření. Skládá se ze 3 základních částí: aktivní látka, excitační zařízení a optický rezonátor. V laseru vzniká záření, které je monochromatické (má stejnou vlnovou délku) a koherentní (všechny paprsky mají stejný fázový posun) [5]. Obvykle se k přenesení laserového světla do lidského organismu využívá optických vláken. Lidská tkáň interaguje s laserovým světlem buď odrazem, rozptylem nebo absorpcí světla. Světlo, které se v tkáni absorbuje se přeměňuje na teplo. Produkce tepla v tkáni je závislá na mnoha faktorech, ale zejména na vlnové délce laserového světla, nastavení laseru (výkon laseru, energie laseru a délka expozice) a na fyzikálních vlastnostech tkáně [11]. Výhodou laserové ablace je, že díky skleněným optickým vláknům je kompatibilní s magnetickou rezonancí. Proto mohou být léčeny pod kontrolou na magnetické rezonanci nádory v nebezpečných místech jako je mozek [9].

2.1.4 Kryoablace

Při kryoablací dochází k prudkému zmrazení tkáně, při kterém se tvoří krystalky ledu v intracelulární tekutině, které zvětšují svůj objem a tím způsobují protržení membrány a následnou smrt buňky. Tkáně, které jsou dále od kryokauteru se ochlazuje pomaleji. Tvoří se zde krystalky ledu v extracelulární tekutině a zvyšuje se tím koncentrace iontů, která způsobuje dehydrataci buněk. Po následném rozmrazení se osmotická nerovnováha zesiluje a dochází tak ke smrti buňky. Proto se často provádí cykly zmrazování a rozmrazování, aby se maximalizovala smrt buněk [9]. Zmrazování tkání má také výhodu v tom, že působí anesteticky a rány jsou málo bolestivé a prakticky nekrvácí [5].

2.2 Netermální ablace

Mezi netermální ablace patří především ireverzibilní elektroporace (IRE). Z historického hlediska byla IRE využívána především v potravinářském průmyslu a biomedicíně pro sterilizaci. S myšlenkou využít IRE pro netermální ablaci přišli v roce 2004 R. Davalos a B. Rubinsky, kteří jako první získali patent (NanoKnife). Od té doby bylo provedeno mnoho studií *in vitro*, *ex vivo* a *in vivo* na buňkách, živočiších a na lidských subjektech [1].

IRE je ablační technika, která využívá velmi krátké vysokonapěťové elektrické pulzy, které způsobují na buněčné membráně vznik permanentních nanopórů. Buněčná membrána se vlivem nanopórů stává propustnou pro všechny druhy iontů a molekul. Buňka ztrácí vodu, scvrkává se a umírá. Volný prostor po mrtvých buňkách je nahrazen novými zdravými buňkami [4]. Některé studie [1, 12] ukazují, že se tkáň zotaví do 14 dní od elektroporace.

Jelikož je IRE netermální ablací má oproti termálním ablacím mnohé výhody. Termální ablace jako radiofrekvenční ablace, mikrovlnná ablace, termální ablace nebo kryoablace využívají k ničení tkání teplotní změny [4]. Ablace pomocí termálních technik vytváří centrální nekrózu ohraničenou nepravidelnou hranicí, která je způsobena teplotním vedením od kauteru na periferie. RFA způsobuje koagulační nekrózu a kryoablace způsobuje prasknutí buněčné membrány, které vedou k centrální nekróze ablatované tkáně [13].

Na rozdíl od termálních technik je IRE charakterizována kratším časem potřebným pro zákrok, je schopná léčit výrazně větší léze a způsobuje mnohem menší poškození okolních zdravých tkání a citlivých struktur jako jsou nervy, cévy, žlučové, močové a dýchací cesty a další. Vyskytuje se zde pouze minimální rozptyl tepelné energie. Nevýhodou termálních technik je, že protékající krev odvádí teplo, které do tkáně dodáváme, a tím má negativní vliv na ablaci. Jelikož IRE využívá jiný princip destrukce, tak jí protékající krev nevádí, ba naopak pomáhá tkáň ochlazovat, což minimalizuje parazitní Joulovo teplo.

Je zde ostrá hranice mezi ablatovanou oblastí a okolní tkání. Léčba nádorů pomocí IRE většinou vyžaduje několik elektrod obklopujících lézi. Každý pulz obvykle dosahuje napětí mezi 1500 V až 4000 V, s délkou pulzů kolem 100 mikrosekund. Obvykle je použito 90 pulzů s rozestupem 1 sekundy [1, 4].

Prvním komerčně dostupným generátorem pro IRE pro *in vivo* elektroporaci je od roku 2009 přístroj NanoKnife od Angiodynamics. Toto zařízení dokáže vytvořit napětí až 3 kV a výstupní proud dosahuje až 50 A. Přístroj pracuje se stejnosměrným proudem a je vybaven šesti jehlovými elektrodami, které mohou fungovat současně. Dále je přístroj vybaven zařízením pro synchronizaci EKG. NanoKnife vytváří obdelníkové pulzy, jejichž délka je omezena časem vybíjení vysokonapěťového

kondenzátoru [4, 13].

IRE můžeme dále rozdělit podle použitého zdroje napětí na elektroporaci pomocí stejnosměrných vysokonapěťových pulzů a elektroporaci pomocí střídavých vysokonapěťových pulzů.

2.2.1 Elektroporace pomocí stejnosměrných vysokonapěťových pulzů

Tento typ elektroporace, jak již bylo nastíněno výše, využívá generátor stejnosměrných vysokonapěťových pulzů [13]. Tento vysokonapěťový zdroj musí umět generovat krátké napěťové pulzy v jednotkách kilovoltů s proudem v desítkách ampérů. Požadované výstupní napětí je určeno požadovanou elektrickou intenzitou (asi 750 V/cm) a velikostí ošetřované tkáně (typicky jednotky centimetrů). Požadovaný výstupní proud je dán povrchem aplikačních elektrod a vodivostí ošetřované tkáně. Nezbytnou součástí zařízení je i měřicí a diagnostický systém [14].

Do této kategorie patří dříve zmíněný NanoKnife od Angiodynamics. Silová část přístroje NanoKnife se skládá z nízkovýkonového vysokonapěťového zdroje, který nabíjí vysokonapěťový kondenzátor. Vybíjecí proud z kondenzátoru proudí do výstupního multiplexoru přes IGBT (Bipolární tranzistor s izolovaným hradlem) vysokonapěťový přepínač. Přepínač výstupního relé umožňuje používat 6 elektrod, které jsou cyklicky připojeny k výstupu popsaného zdroje pulzů. Schéma je možné vidět na obr. 2.1 [14].



Obr. 2.1: Schéma AngioDynamics NanoKnife. Upraveno z [14].

IRE ošetření je minimálně invazivní a může být provedeno pod ultrazvukovou (UZ) kontrolou nebo pod kontrolou s využitím počítačové tomografie (CT). UZ, CT nebo magnetická rezonance (MRI) mohou být využity k posouzení rozsahu ablatované tkáně po zákroku. Možnost snímkování s UZ a CT před a hlavně v průběhu zákroku umožňuje přesné stanovení velikosti tkáně, která má být ablatovaná, a umožňuje zvolit odpovídající léčebný protokol a pozici elektrod.

Pro minimalizování rizik vzniku arytmií by měl být přístroj vybaven synchronizací IRE pulzů s refrakterní fází srdečního rytmu. Arytmie by mohly vzniknout, pokud by se pulz spustil ve vulnerabilní fázi (odpovídá zhruba vlně T) srdečního rytmu. Celkový čas pro zákrok IRE je extrémně krátký, trvá jednotky minut. Jelikož se pro ablací využívá typicky 90 pulzů korespondujících s počtem úderů srdce, je IRE spojená se srdeční frekvencí.

Typický IRE protokol dosahuje ablace v sérii unipolárních elektrických pulzů, které způsobují znatelné svalové kontrakce. Protože však IRE vyžaduje, aby se pacient nehýbal, IRE je typicky prováděna pod celkovou anestezií s využitím neurosvalových blokátorů jako je atracurium nebo pancuronium, pro omezení svalových kontrakcí [13]. Z tohoto důvodu nemůže být IRE prováděna při vědomí pacienta, při neurochirurgických zákrocích a při těžkém oslabení pacienta. Při anestezii by mohly vzniknout komplikace vedoucí ke smrti pacienta [15].

Na Ústavu výkonové elektrotechniky a elektroniky byl vyroben elektroporační generátor pro stejnosměrné vysokonapěťové pulzy. Tento generátor je využíván pro experimentální účely, a proto jsou jeho parametry následující:

- maximální výstupní napětí 5 kV,
- maximální výstupní proud 100 A,
- maximální délka pulzu 150 μ s,
- minimální pauza mezi pulzy 200 ms [14].

2.2.2 Elektroporace pomocí střídavých vysokonapěťových pulzů

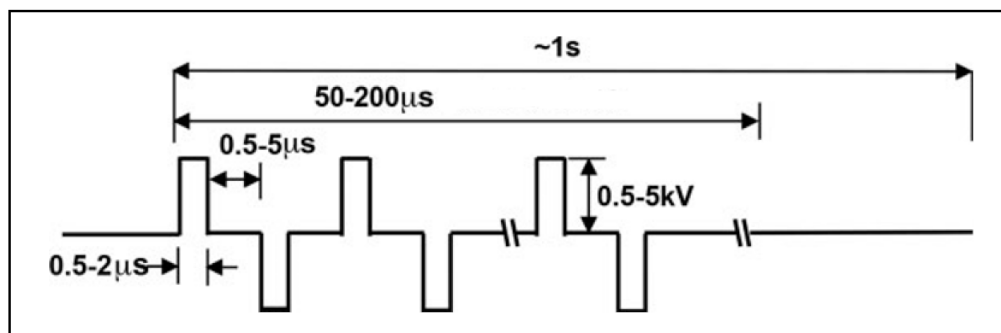
Elektroporace pomocí střídavých vysokonapěťových pulzů je v anglické literatuře označována jako High-Frequency Irreversible Electroporation (H-FIRE). H-FIRE nahrazuje relativně dlouhé (50 – 100 μ s) IRE pulzy dávkou krátkých (asi 0.5 – 2 μ s) střídavých pulzů. [15].

H-FIRE není provázena svalovými kontrakcemi a odpadá zde nutnost používání neurosvalových blokátorů při zákroku [13, 15].

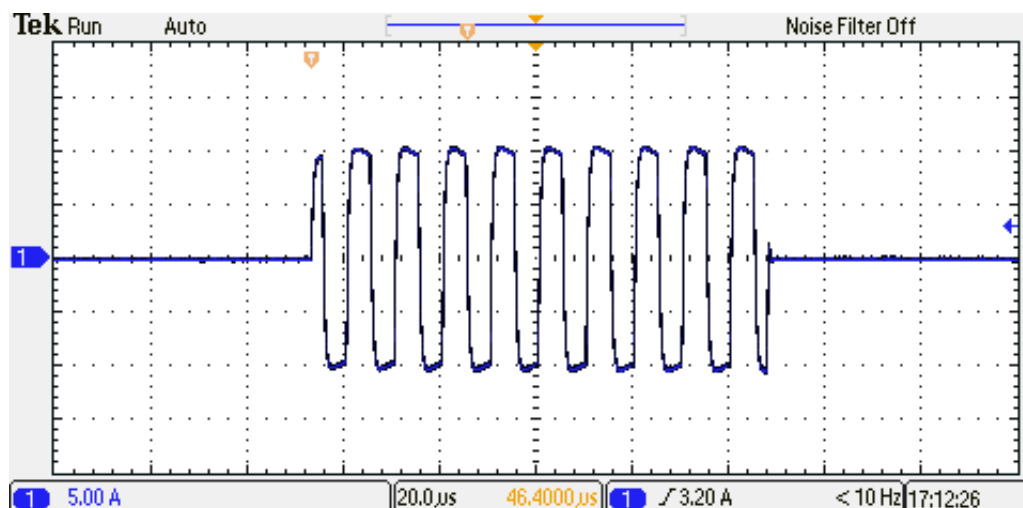
H-FIRE využívá obdélníkové pulzy s frekvencí 500 kHz (délka jedné polarity se rovná 1 μ s), které vytvářejí více homogenní, předvídatelné elektrické pole v heterogenní geometrii a snižují riziko tepelného poškození. To je způsobeno tím, že tkáň obsahuje jak odporové, tak kapacitní složky, což vede ke snížení objemové elektrické impedance se zvyšující se frekvencí aplikovaného pole. Pokud ovšem zvyšujeme frekvenci až k 1 MHz (délka jedné polarity je rovna 500 ns) snižuje se úmrtnost buněk [16].

Na obr. 2.2 je možno vidět jedno z možných schémat průběhu vysokonapěťového signálu [15]. Různá technická řešení elektroporačních zařízení využívají rozdílné počty pulzů a vzdálenost mezi nimi. Na obr. 2.3 je možno vidět tvar signálu

z experimentálního pokusu.



Obr. 2.2: H-FIRE tvar signálu. Upraveno z [15].



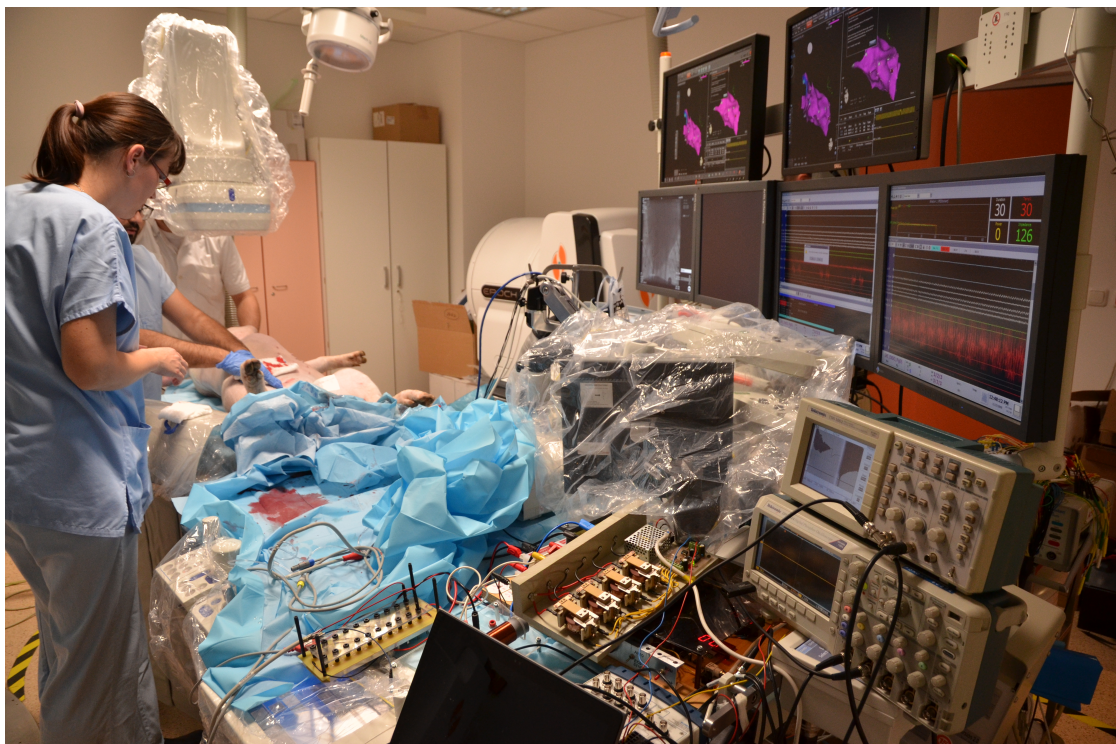
Obr. 2.3: Tvar signálu z experimentálního pokusu.

H-FIRE potřebuje pro indukci nekrózy vyšší hodnotu elektrické intenzity než konvenční IRE, nicméně i přes vyšší hodnotu elektrické intenzity se nevyskytují svalové kontrakce [16]. S vyšší hodnotou elektrického pole se zvyšuje pravděpodobnost tepelného poškození tkáně a je zde důležité plánování léčby. K modelování se využívá metoda konečných prvků. H-FIRE odstraňuje potřebu aplikace neurosvalových blokátorů a jelikož je minimálně invazivní, může být využívána v ambulantní intrakraniální chirurgii, neurochirurgické intervenci při vědomí a eliminuje přirozené riziko spojené s celkovou anestézií [16].

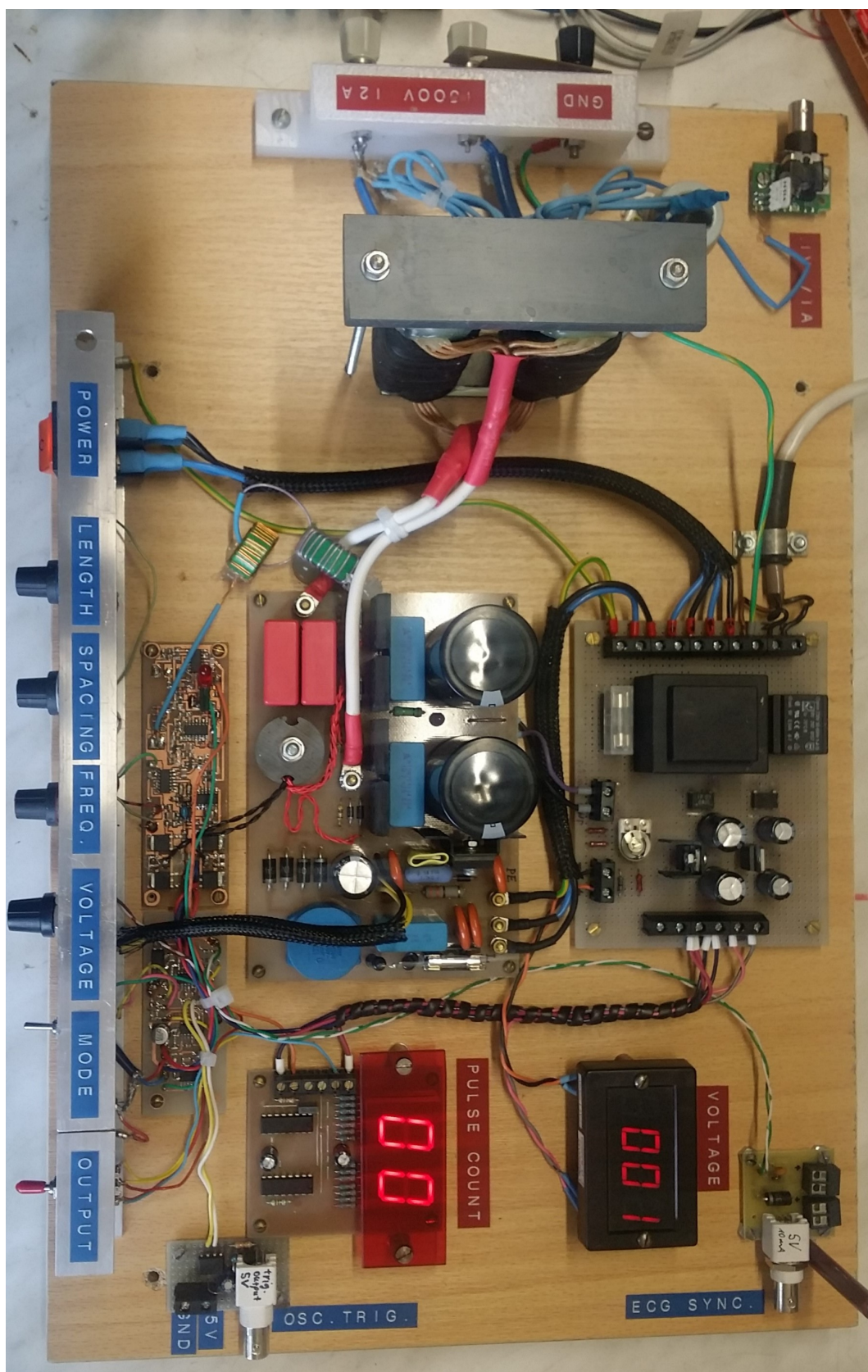
Na Ústavu výkonové elektrotechniky a elektroniky byl také vyroben elektroporační generátor pro střídavé vysokonapěťové pulzy. Na obr. 2.5 je možné vidět tento generátor. Tento generátor se využívá pro experimentální účely a proto jsou jeho parametry následující:

- maximální výstupní napětí 1500 V,
- maximální výstupní proud 12 A,
- maximální délka pulzu 120 μ s,
- minimální doba mezi pulzy 0,5 s,
- maximální pauza mezi pulzy 1,5 s,
- maximální frekvence 440 kHz.

Na obr. 2.4 je možno vidět snímek z experimentu, při kterém se využívala elektroporace pomocí střídavých vysokonapěťových pulzů.



Obr. 2.4: Snímek z experimentu na Veterinární a farmaceutické univerzitě v Brně využívající elektroporaci pomocí střídavých vysokonapěťových pulzů.



Obr. 2.5: Elektroporační generátor pro střídavé vysokonapěťové pulzy.

3 Oblasti využívání synchronizace s EKG

Oblasti, kde se využívá synchronizace s EKG můžeme rozdělit na synchronizaci s diagnostickými modalitami, při terapeutických zákrocích a synchronizaci při zátěžové echokardiografii.

3.1 Synchronizace se zobrazovacími modalitami

Mezi modalitty využívající synchronizaci diagnostických modalit s EKG patří zobrazovací metody CT, MRI, jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) a pozitronová emisní tomografie (PET) srdce.

3.1.1 CT srdce

Počítačová tomografie (CT) je od svého vynalezení v sedmdesátých letech široce využívána v klinické praxi. Nicméně snímání srdce s využitím konvenčního CT je limitováno tím, že srdeční pohyb interferuje s konvenčními CT rekonstrukčními algoritmy a to vede ke ztrátě morfologických detailů způsobených artefakty spojenými s pohybem. Tradičně bylo zobrazování srdce dominantně vyšetřováno pomocí invazivní koronární angiografie.

To se změnilo s vývojem vícevrstvých detektorů. Hlavní aplikace zobrazování srdce jsou v detekci a hodnocení stupně koronární stenózy a odhadu výsledků choroby. Kromě výše uvedených aplikací se může CT srdce využívat k charakteristice aterosklerotických plátů, vizualizaci morfologie koronárních stěn a k identifikaci nestenotických plátů, které nemohou být detekovány pomocí invazivní koronární angiografie [17].

Navzdory obrovskému příspěvku koronární CT angiografie ke snímání srdce musíme věnovat pozornost potenciálním zdravotním rizikům spojeným s ionizujícím zářením. Radiační dávka spojená s koronární CT angiografií zvyšuje riziko vzniku malignit. Byly zavedeny různé strategie pro úsporu dávek, přičemž některé z nich výrazně snížily obdrženou dávku ionizujícího záření [18].

Ke zlepšení časového a prostorového rozlišení a k minimalizaci obrazových artefaktů způsobených pohybem srdce při srdečním cyklu se využívají techniky trigrování.¹ Obvykle se k trigrování využívají dva přístupy: retrospektivní EKG trigrování a prospektivní EKG trigrování. Nejmenší srdeční pohyb nastává ve fázi srdečního cyklu zvaného diastola, kdy jsou komory pasivně plněny krví [19].

¹Místo výrazu trigrování se v literatuře uvádí i termíny gating a hradlování.

Prospektivní EKG trigrování

Prospektivní EKG trigrování používá EKG signál pro řízení skenování a generování paprsků rentgenového záření. Data projekce jsou získávána pouze během srdeční diastoly. Záleží na typu CT přístroje a celkovém počtu řad detektorů a kolik dokáže nasnímat dat během jedné diastoly. Celkový počet řezů získaných za jednu diastolu je přímo úměrný rychlosti otáčení gantry a počtu řad aktivních detektorů [19].

Při prospektivním EKG trigrování je pacientovi měřeno EKG. Skener se nastaví na určité místo v srdečním rytmu, které nejčastěji odpovídá diastole, protože v této fázi srdečního cyklu se srdce pohybuje nejméně. Podle EKG se nastaví zpoždění po QRS komplexu, kdy se začne skenovat. Aby byl získán úplný obraz, musí se skener otočit o 180 stupňů. Poté skener čeká na další diastolu a začne skenovat další část srdce. Z tohoto důvodu se této technice někdy říká "step and shoot", protože skener pohybuje postupně stolem mezi diastolami. Každý snímek má určité pokrytí v ose z, které je určeno šířkou CT detektoru a helikálním pitch faktorem [20].

Pro kompletní CT srdce je potřeba pokrýt celé srdce, jehož rozměry průměrně činí 13 x 9 x 6 cm. Hmotnost srdce je závislá na objemu srdeční svaloviny, která je individuálně variabilní, a pohybuje se mezi 230 – 340 g, kdy je hmotnost ženského srdce průměrně o 15 % nižší. Vnější tvar srdce může připomínat obrácený nepravidelný rotační kužel, kdy hrot (apex) směřuje dolů a dopředu a podstavec (baze) směřuje dozadu a vzhůru [21]. Kvůli rozměrům srdce je u širších detektorů (více řádků) srdce zachyceno při menším počtu úderů. Problém vzniká při potřebě většího počtu úderů, kdy se může pacient mezi jednotlivými údery pohnout nebo pokud je sken pomalý, tak svoji roli může hrát i dýchání, při kterém se změní pozice srdce v hrudi a skenování by bylo neinterpretovatelné [20].

Velmi důležitou roli hraje při CT srdce tepová frekvence, protože určuje výsledné časové rozlišení. Délka trvání systoly je poměrně konstantní se změnou tepové frekvence a mění se především délka diastoly. Nejlepší snímky jsou v diastole, protože se srdce nejméně pohybuje. Při vysoké srdeční frekvenci se zkracuje čas diastoly. Pro srdeční frekvenci 75 úderů za minutu odpovídá délka diastoly přibližně 250 ms, ale u srdeční frekvence blízké 100 úderům za minutu je diastola pouze 100 ms [20]. Pro zlepšení časového rozlišení mohou být využity segmentovací adaptivní rekonstrukce, ale na úkor objemového pokrytí nebo podélného rozlišení při skenování na jeden nádech. Pokud nechceme obětovat ani jedno, můžou být podány betablokátory podávané perorálně nebo intravenózně 1 hodinu před skenováním. Tím se sníží srdeční frekvence.

Prospektivní EKG trigrování má výrazné limitace. Je velmi citlivé na srdeční rytmus a arytmiie. Je efektivní pouze pro srdeční frekvenci menší než 90 úderů za minutu a funguje špatně při srdečních arytmiích jako je fibrilace síní [19]. Na druhou stranu

při prospektivním EKG trigrování se značně redukuje obdržená efektivní dávka pacienta ve srovnání s retrospektivním EKG trigrováním, přičemž kvalita diagnostického obrazu zůstává dobrá [18]. Radiační dávka je o 60-80 % nižší ve srovnání s retrospektivním EKG trigrováním. Nejčastěji se využívá snímkování při 70-80 % R-R intervalu ve střední diastole. Jinou variantou snímkování je snímkování při 30-45 % R-R intervalu na konci systoly [22].

Retrospektivní EKG trigrování

Při retrospektivním EKG trigrování je pacient skenován kontinuálně a k tomu je nahráváno EKG. K rekonstrukci obrazu se následně používají pouze některé části z nasnímaného signálu. Protože při skenování jsou snímány všechny fáze srdečního cyklu, můžeme rekonstruovat obrazy v systole, diastole nebo kdekoliv mezi nimi. Tohle může být výhodné pro získání funkčních informací a může to být užitečné také u pacientů, u kterých se vyskytuje pohyb srdce i v průběhu diastoly, protože můžeme zvolit dřívější nebo pozdější fáze pro rekonstrukci. Retrospektivní EKG trigrování vyžaduje velmi nízký helikální pitch faktor, aby pokryl všechny části srdce během všech fází. Požadovaný helikální pitch faktor závisí na rotačním čase gantry ve vztahu k R-R intervalu pacienta. Musí být zajištěno, aby v okamžiku následující diastoly dosáhl skener nové oblasti pokrytí osy z. Čím rychlejší je srdeční frekvence, tím rychleji se musí pohybovat po ose z. Vzhledem k nízkému helikálnímu pitch faktoru dosahuje retrospektivní EKG trigrování velmi vysokých dávek radiace, protože mnohokrát pokrýváme každou část hrudníku. Časové rozlišení je také problémem u této metody. Musíme být schopni pokrýt diastolickou fázi v jednom otočení, aby byl rekonstruovaný obraz bez pohybových artefaktů [20]. Při retrospektivním EKG trigrování se využívají hlavně dva algoritmy - částečné skenování a adaptivní segmentované skenování [19].

3.1.2 Magnetická rezonance srdce

Magnetická rezonance (MRI) srdce umožňuje rozlišování vnitřních anatomických vrstev, hodnocení srdeční funkce a umožňuje zkoumání a vývoj přesnějších a bezpečnějších kvantitativních technik pro zobrazování srdce jako je měření T1 a T2*. Kontrast obrazu je kontrolován základními parametry jako je opakovací čas (repetition time), který musí být přizpůsoben pacientovu srdečnímu rytmu a uzavřený pro každý úder srdce, což vyžaduje metody předpovídající mechanickou akci při srdečním cyklu. I u MRI se využívají dva přístupy trigrování: retrospektivní EKG trigrování a prospektivní EKG trigrování.

V prospektivním EKG trigrování se může pulzní sekvence přizpůsobit jak pro získání morfologické, tak funkční akvizice. Při prospektivním EKG trigrování se de-

tekuje R vlna a po určitém zpoždění se získává signál v době diastoly. Prospektivní funkční zobrazování se opírá o částečné akvizice k-prostoru ze série obrazů, které pokrývají většinu srdečního rytmu. K-prostor je naplněn průměrováním signálu ze stejné srdeční fáze během několika srdečních tepů. Snímání začíná s R vlnou a kvůli variabilitě srdečního rytmu a mírně lišící se délce R-R intervalů se posledních 10 % R-R intervalu nesnímá, aby nedošlo k vynechání další R vlny. Prospektivní EKG trigrování má výhody při filtrování šumu, ale nevýhodou u této metody je pokud pacient trpí arytmií. U pacientů s předčasným úderem není R vlna detekována, protože gradientní pulzy z předchozí vlny R stále běží. Proto tento proces prodlužuje akvizici, která prodlužuje dobu nezbytnou pro zadržení dechu. Navíc je signál zařazen do špatné části srdečního rytmu, což vede k rozmazání obrazu.

Retrospektivní EKG trigrování zahrnuje kontinuální získávání dat a k tomu měřený EKG záznam. Pro rekonstrukci se vybírá pouze signál získaný ve fázi srdečního rytmu, která nás zajímá. Hlavní výhodou retrospektivního EKG trigrování je schopnost získávat akvizici ze všech srdečních fází. Podobně jako prospektivní, tak i retrospektivní EKG trigrování může mít potíže s arytmiemi a vlnami R s nízkou amplitudou [23].

Vyšetření MRI srdce vyžaduje větší spolupráci pacienta než u CT srdce, protože toto vyšetření je mnohem delší než CT a pacient musí zadržet dech na nejméně 20 s. Navíc jako u každého jiného vyšetření na MRI musí být zjištěno jestli pacient nemá v těle materiál z feromagnetických kovů (kardiostimulátor, kochleární implantát, svorky atd.). Pokud jsou u pacienta tyto materiály zjištěny a nejsou MRI kompatibilní, tak pacient toto vyšetření nemůže podstoupit.

MRI vyšetření srdce se využívá především pro posouzení viability stěny myokardu po infarktech myokardu. Dále lze pomocí MRI srdce zobrazit poinfarktovou vazivovou jizvu ve stěně a určit její poměr vůči zdravému myokardu. To má velký význam při plánování dalších terapeutických zákroků. MRI srdce dokáže odhalit záněty myokardu (myokarditidy) a perikardu (perikarditidy). Dalšími indikacemi pro MRI srdce jsou vrozené srdeční vady, kardiomyopatie a nádory srdce [24].

3.1.3 SPECT srdce

Jednofotonová emisní výpočetní tomografi (SPECT) je metoda nukleární medicíny, kdy je pacientovi podána radioaktivní látka (intravenózně, perorálně nebo inhalací) a následně jsou získávány informace o funkci tkáně. Radiofarmakum je gama zářič a usazuje se v místech zvýšeného metabolismu nebo vaskularizace. Gamafotony, které jsou vyzařovány radiofarmakem jsou zachyceny gamakamerou a následným počítačovým zpracováním získáme 2D obraz. Jako radiofarmakum se v kardiologii nejčastěji aplikuje ^{99m}Tc -MIBI a ^{99m}Tc -tetrofosmin, které se akumulují v srdeční

svalovinně úměrně průtoku krve. Mezi metody nukleární medicíny v kardiologii patří především perfuzní scintigrafie myokardu a radionuklidová ventrikulografie. Perfuzní scintigrafie myokardu vypovídá o lokální perfuzi myokardu a o mechanické funkci levé komory. Při nahrávání dat se využívá technika tzv. gatování (gated SPECT) [24]. V této metodě je R-R interval rozdělen na 16 nebo 32 intervalů. Do těchto intervalů se zapisují detekované impulsy odpovídající jednotlivým intervalům srdečního cyklu. Stejným způsobem se rozdělí doba trvání dalšího srdečního cyklu a tento proces se mnohokrát opakuje, čímž nakonec získáme fázovou dynamickou studii jednoho průměrného srdečního cyklu. Pro získání obrazu je zapotřebí asi 500 cyklů [25].

3.1.4 PET srdce

Pozitronová emisní tomografie (PET) je metoda, která využívá pozitronové zářiče. To jsou radionuklidy, které emitují kladně nabitě částice zvané pozitrony. Pozitron vzniká při β^+ rozpadu a je podobný velikostí elektronu, ale má opačný náboj. Pozitron po svém vzniku po několika mm anihiluje s elektronem a vznikají dva fotony, které se od sebe šíří v úhlu 180° s energií 511 keV. Detektory PET kamer vyžadují speciální scintilátory s vyšší hustotou a vyšším atomovým číslem. Proto se pro ně využívá gadolinium a lutecium. 3D obraz vzniká počítačovým zpracováním. Jako radiofarmakum se nejčastěji využívá radioaktivní izotop fluoru, který je navázán na tělu vlastní glukózu (2-fluoro-2-deoxy D glukóza). Poločas rozpadu izotopu ^{18}F je asi 110 minut. Značená glukóza se více akumuluje v tkáních, která mají vysokou spotřebu glukózy. Mezi tyto tkáně patří zánětlivá a nádorová ložiska, která vykazují intenzivní glukózový metabolismus. Další tkáně, která hojně vychytává glukózu je srdce. V kardiologii se využívá vyšetření PET při vyšetření perfuze myokardu a k posouzení viability myokardu [24].

3.2 Synchronizace při terapeutických zákrocích

Synchronizace při terapeutických zákrocích se využívá při elektrické kardioverzi, kardiostimulaci a při aplikaci implantabilních karioverter-defibrilátorů.

3.2.1 Elektrická kardioverze

Externí elektrická kardioverze byla poprvé provedena v padesátých letech 20. století. Elektrická kardioverze se využívá k přerušení síňové a komorové tachykardie a k obnovení sinusového rytmu. Míra úspěšnosti závisí na správné diagnostice tachykardie, vhodné aplikaci elektrod, stanovení optimální velikosti použité energie

a stupněm anestezie. Důležitá je prevence proti embolické příhodě a minimalizace možných komplikací ochranou dýchacích cest [26]. Podle doporučení by měl pacient dodržovat antikoagulační léčbu 3 týdny před zákrokem a nejméně 4 týdny po kardioverzi [27]. Mezi potenciální komplikace můžeme zahrnout komorovou fibrilaci způsobenou celkovou anestezií nebo špatnou synchronizaci mezi elektrickým výbojem stejnosměrného proudu a QRS komplexem, vznikem trombů způsobených nedostatečnou antikoagulační terapií, nepřetržitou komorovou tachykardií, síňovou fibrilací, bradykardií, přechodným blokem levého Tawarova raménka, nekrózou myokardu, dysfunkcí myokardu, plicním edémem a popálením kůže.

Při elektrické kardioverzi je nezbytná synchronizace s R vlnou, aby se zabránilo rezistentní komorové fibrilaci, která by mohla vzniknout při výboji překrývajícím se s vlnou T, při takzvané vulnerabilní fázi srdečního cyklu.

Po elektrické kardioverzi je u pacientů s kardiostimulátorem nebo implantabilním kardioverter-defibrilátorem (ICD) nutná kontrola stavu těchto zařízení na specializovaných kardiologických zařízeních. Navíc je nutné u těchto pacientů umístit defibrilační elektrody co nejdále od přístroje, aby se předešlo poškození přístroje vysokoenergetickým výbojem [26].

Elektrická kardioverze je lékařský výkon, který se provádí ambulantně, tedy bez nutnosti hospitalizace. Používá se k přerušení srdečních arytmí, nejčastěji fibrilace či flutteru síní. Důvodem, proč se snažíme zbavit těchto arytmí je, že tyto arytmie obvykle zhoršují klinický stav pacienta a mohou vést ke vzniku sraženin. Při elektrické kardioverzi je přes povrch hrudníku aplikován výboj stejnosměrného proudu pomocí tzv. defibrilátoru, který přeruší arytmiie a obnovuje normální sinusový rytmus srdce. Pokud má pacient implantován ICD tak se pro přerušení arytmí využívá toto zařízení a více je popsáno v kapitole 3.2.3.

Pokud arytmiie trvá déle jak 24 hodin, je nutné ke snížení komplikací z důvodu krevní sraženiny brát antikoagulační léky nebo provést echokardiografické vyšetření ideálně pomocí jícnové sondy k vyloučení přítomnosti krevních sraženin v síních [28]. Při elektrické kardioverzi se využívají buď bifázické nebo monofázické výboje. U monofázického výboje se využívají energie od 50 do 360 J a u bifázického výboje energie od 20 do 200 J [26].

3.2.2 Kardiostimulace

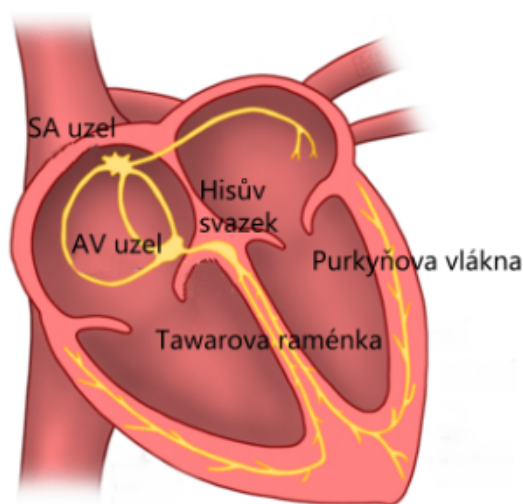
Elektronický kardiostimulátor se skládá ze subkutánního (podkožního) generátoru, bateriového modulu a elektrod [29]. Kardiostimulátor se obvykle zavádí pod klíční kost a elektrody jsou zavedeny horní dutou žílou do srdce [30]. Podle počtu připojených elektrod rozlišujeme jednodutinové, dvoudutinové a biventrikulární režimy [21].

Současné lithiové baterie mohou poskytovat stabilní stimulaci po dobu až 10 let. Životaschopnost baterií může být prodloužena pomocí softwarových algoritmů, které iterativně testují minimální požadovaný výstup nutný k aktivaci myokardu, čímž prodlouží životnost kardiostimulátoru [29].

Kardiostimulátor lze přizpůsobit každé speciální poruše srdečního rytmu. Celé zařízení se skládá ze samotného kardiostimulátoru a elektrod, které jsou spojeny se srdeční svalovinou v místě, kde chceme stimulovat. Zařízení snímá intrakardiální elektrogram a pokud dojde k poruše srdečního rytmu, tak kardiostimulátor vyšle elektrický impuls a srdeční sval se kontrahuje [30].

Primární pacemaker v srdci se nachází v sinusovém uzlu, známém také jako sinoatriální (SA) uzel, který se nachází na anteriorní stěně pravé síně. Elektrické pulzy vznikající v SA uzlu se rychle pohybují po pravé i levé síňové svalovině a způsobují kontrakci síní. Dále se elektrický pulz dostává do síňokomorového (AV) uzlíku, kde je jeho rychlost zpomalena, aby se kontrakcí síní doplnily komory krví. AV uzlík je také sekundárním (záložním) pacemakerem v případě selhání primárního SA uzlu. Z AV uzlíku přechází elektrický pulz do Hisova svazku, který je jedinou vodivou spojnici mezi jinak elektricky izolovanou svalovinou síní a komor. Následně se vlna depolarizace z Hisova svazku šíří na pravé a levé Tawarovo raménko, které se rozvětvuje přes celé komory do specializovaných Purkyňových vláken, které jsou v kontaktu s pracovním myokardem (kardiomyocyty) a tím po přivedení pulzu způsobí kontrakci komor. Porucha tvorby vzruchu vzniká v důsledku poruchy generování pulzů v SA uzlu. Poruchy vedení vzruchu mohou nastat blokem pulzního šíření v jakémkoliv místě převodního systému srdečního popsaného výše [29].

Na obr. 3.1 je možné vidět obrázek převodního systému srdečního [31].



Obr. 3.1: Převodní systém srdeční [31].

Přirozený srdeční rytmus může být narušován onemocněním srdce nebo stárnutím. Mezi poruchy srdečního rytmu řadíme zejména nepravidelnost, vysokou frekvenci srdce (tachykardie) a nízkou frekvenci srdce (bradykardie). V literatuře se můžeme dočíst, že jako bradykardii považujeme srdeční frekvenci v klidu pod 60 úderů za minutu u dospělého člověka. Tato hodnota je ale velmi individuální a i frekvence nižší než 60 úderů za minutu může být fyziologická a to zejména u trénovaných jedinců. Bradykardie se projevuje únavou, nevolností a omámeností, protože mozek má nedostatek kyslíku.

Literatura uvádí, že při tachykardii je srdeční frekvence v klidu vyšší než 100 úderů za minutu a způsobuje to, že se komory dostatečně dobře neplní krví. Důsledkem může být nevolnost, mdloba nebo dokonce až zástava oběhu. Další arytmie srdce jsou například fibrilace síní nebo fibrilace komor [30].

Mezi indikace pro implantaci kardiostimulátoru patří například následující klinické stavy [21]:

- symptomatické záchvatovité nebo trvalé AV blokády druhého nebo třetího stupně,
- symptomatické bifascikulární raménkové blokády,
- symptomatické záchvatovité nebo přechodné dysfunkce SA uzlu s přidruženými poruchami AV vedení nebo bez nich (například SA blokáda nebo sinusová bradykardie),
- syndrom bradykardie-tachykardie,
- neurokardiogenní synkopy nebo syndrom hypersenzitivního (přecitlivělého) karotického sinu [21].

U kardiostimulátorů je k dispozici mnoho programovatelných režimů. U kardiostimulace se využívá tzv. NASPE/BPEG kódů a jejich vysvětlení je v tabulce 3.1. Ve sloupcích I a II je zapsáno, které srdeční oddíly jsou stimulované, respektive ze kterých srdečních oddílů je snímán signál. Ve sloupci III je zapsán režim odezvy na snímáný signál vlastní srdeční akce (P vlny a/nebo R vlny). Značka I (inhibice) znamená, že pokud je při snímání zachycena vlastní srdeční aktivita v daném srdečním oddílu, tak nebude v aktuálním srdečním cyklu vyslán stimulační impuls. Značka T (spuštění) znamená, že pokud je při snímání zachycena vlastní srdeční aktivita v daném srdečním oddílu, tak je vydán stimulační impuls. Ve sloupci IV je zapsána modulace rychlosti stimulace (stimulace s adaptivní frekvencí). Sloupec V značí, zdali je možná *multisite* stimulace, která znamená využívání více míst pro stimulaci v daném srdečním oddílu [21].

Tab. 3.1: Kódy kardiostimulačních režimů NASPE/BPEG Generic (NBG) [21]

Pozice	I	II	III	IV	V
Kategorie	Stimulované dutiny	Snímané dutiny	Odezva na snímání	Modulace rychlosti stimulace	Multisite stimulace
Písmena	O – žádná	O – žádná	O – žádná	R – Modulace rychlosti stimulace	O – žádná
	A – síň	A – síň	T – spouštění		A – síň
	V – komora	V – komora	I – inhibice		V – komora
	D – duální (A+V)	D – duální (A+V)	D – duální (T+I)		D – duální (A+V)

Režim AOO

V režimu AOO pracuje kardiostimulátor tak, že aplikuje stimulační impulzy do síně podle naprogramované frekvence stimulace. Vlastní srdeční aktivita v síni, která odpovídá vlně P na EKG záznamu nepotlačí ani nespustí stimulaci v síni.

Režim AAI (R)

V režimu AAI (R) je snímání a stimulace pouze v síni. Pokud není při snímání zaznamenána aktivita v síni, aplikuje se stimulační impulz do síně podle naprogramované frekvence stimulace (AAI) nebo podle senzorem indikované rychlosti stimulace (AAI (R)). Pokud je nasnímána vlna P, stimulace neproběhne a dojde k znovunastavení únikového intervalu kardiostimulátoru.

Režim VOO (R)

V režimu VOO pracuje kardiostimulátor tak, že aplikuje stimulační impulzy asynchronně do komory podle naprogramované frekvence stimulace (VOO) nebo podle senzorem indikované rychlosti stimulace (VOO (R)). Vlastní srdeční aktivita v komoře, která odpovídá vlně R na EKG záznamu nepotlačí ani nespustí stimulaci v komoře.

Režim VVI (R)

V režimu VVI (R) je snímání a stimulace pouze v komoře. Pokud není při snímání zaznamenána aktivita v komoře, aplikuje se stimulační impulz do komory podle naprogramované frekvence stimulace (VVI) nebo podle senzorem indikované rychlosti

stimulace (VVI (R)). Pokud je nasnímana vlna R, stimulace neproběhne a dojde k znovunastavení únikového intervalu kardiostimulátoru.

Režim VDD

V režimu VDD se snímá jak v síních tak v komorách a pokud je nepřítomná vlna P nebo R, tak se aplikují stimulační impulzy do komory podle naprogramované frekvence stimulace. Interval AV zpoždění je spuštěn nasnímanou P vlnou a pokud nepřijde R vlna, tak na konci AV zpoždění je aplikována stimulace komory. Stimulovaná komorová událost nebo snímaná R vlna způsobí reset únikového intervalu kardiostimulátoru.

Režim VAT

V režimu VAT je snímána P vlna, která spustí interval AV zpoždění, na jehož konci se aplikuje stimulace komory.

Režim DOO (R)

V režimu DOO pracuje kardiostimulátor tak, že aplikuje stimulační impulzy asynchroně do síně i komory podle naprogramované frekvence stimulace (DOO) nebo podle senzorem indikované rychlosti stimulace (DOO (R)). Impulzy do síně a komory jsou odděleny nastaveným intervalem AV zpoždění. Stimulace není spuštěna ani potlačena v žádné dutině snímanými událostmi.

Režim DDI (R)

V režimu DDI (R) se snímá a stimuluje jak v síních, tak v komorách. Pokud není snímána P vlna a R vlna, tak se aplikují stimulační impulzy jak do síně tak do komory podle naprogramované frekvence stimulace (DDI) nebo podle senzorem indikované rychlosti stimulace (DDI (R)). Impulzy do síně a komory jsou odděleny nastaveným intervalem AV zpoždění. Snímaná vlna P potlačí stimulaci síní, ale nespustí AV zpoždění.

Režim DDD (R)

Režim DDD (R) je podobný režimu DDI (R) s rozdílem v tom, že snímaná P vlna potlačí stimulaci síní a spustí AV zpoždění, na jehož konci se aplikuje stimulace komory, pokud není potlačena snímanou R vlnou [21].

3.2.3 Implantabilní kardiovertery-defibrilátory

Implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD) se využívají pro dodání vysokoenergetického elektrického výboje do srdce prostřednictvím endovazálních nebo subkutánních elektrod (subkutánní ICD). Dodaný elektrický výboj způsobí současnou depolarizaci membrán všech buněk s následnou absolutní refrakterní fází, která vede k přerušení maligních arytmii v myokardu. ICD má také funkci kardiostimulátoru, kdy pro ukončení rychlé komorové tachykardie nebo fibrilace komor aplikuje antitachykardickou stimulaci (ATP) bez nutnosti vysokoenergetického výboje.

U implantabilních defibrilátorů jsou v kovovém pouzdře navíc kromě baterie a elektronických obvodů vysokonapěťové elektrolytické kondenzátory o kapacitě 60-140 μF . Maximální energie, která může být v dnešní době dodána, je 40-80 J podle typu přístroje.

Obecně lze rozdělit indikační kritéria pro implantaci ICD na primárně preventivní a sekundárně preventivní. Při primárně preventivních indikacích se snažíme identifikovat vysoce rizikové pacienty a implantovat jim vhodný systém před vznikem první arytmiické příhody. Na druhou stranu sekundární prevence se zaměřuje na pacienty, jenž již měli závažnou arytmiickou příhodu.

ICD jsou určeny k léčbě život ohrožujících komorových arytmii. Mezi indikace pro implantaci ICD patří například následující klinické stavy [21]:

- oběhová zástava na základě dokumentované fibrilace komor nebo setrvalé komorové tachykardie,
- setrvalá komorová tachykardie u nemocných se značným strukturálním poškozením myokardu,
- ischemická choroba srdeční s velmi významnou dysfunkcí levé komory,
- neischemická kardiomyopatie s velmi významnou dysfunkcí levé komory [21].

Podobně jako u kardiostimulátorů, tak také u ICD je stanoven písmenný kód, který označuje základní režimy přístroje (viz tab. 3.2), který je čtyřpísmenný.

Nejčastěji se využívají režimy VVEV pro jednodutinové a VVED pro dvoudutinové ICD. ICD lze teoreticky vertrovat i síňové arytmie, ale to se v praxi vzhledem k bolestivosti výboje při plném vědomí pacienta nevyužívá.

Vysokonapěťové výboje u ICD je možné nastavovat či vypnout pomocí programátoru, nebo přiložením magnetu nad ICD. Tachykardické funkce mohou být u ICD zcela vypnuty, mohou mít zapnutý pouze režim detekce bez terapie, nebo zapnutou detekci i terapii (běžný dlouhodobý provoz). Vypnutí tachykardické funkce se využívá především z bezpečnostních důvodů při manipulaci s přístrojem před a během implantace, při výměně přístroje po dosažení jeho životnosti nebo při elektrokauterizaci [21].

Tab. 3.2: Kódy defibrilátorů NASPE/BPEG [21]

Pozice	I	II	III	IV
Kategorie	Dutina s aplikací výboje	Dutina s aplikací ATP	Detekce tachykardie	Stimulovaná dutina
Písmena	O – žádná	O – žádná	E – Elektrogram	O – žádná
	A – síň	A – síň	H – Hemodynamický	A – síň
	V – komora	V – komora		V – komora
	D – duální (A+V)	D – duální (A+V)		D – duální (A+V)

3.3 Synchronizace při zátěžové echokardiografii

Zátěžová echokardiografie je metoda pro diagnostiku ischemické choroby srdeční (ICHS) a využívá se i pro hodnocení prognózy a dalšího terapeutického postupu u pacientů s (ICHS).

Mezi různé typy zátěže, které se využívají můžeme zahrnout dynamickou fyzickou zátěž, do které patří především bicyklová ergometrie. Dalším typem zátěže je izometrická zátěž, která je charakterizována zvyšujícím se tonem bez zkrácení svalového vlákna a při které dochází k výraznému zvýšení systolického i diastolického tlaku, tepové frekvence a kontraktility myokardu. Posledním typem je farmakologická zátěž, kdy se srdce stimuluje farmakologicky. Nejčastěji se využívá dobutamin, který se podává nitrožilně. Tento lék způsobuje zvýšení kontraktility a tepového objemu. Zvýšená kontraktilita spojená s tachykardií vyvolává potřebu větší dodávky kyslíku pro myokard, která však při stenóze koronární arterie je nedostatečná a vede k vyvolání ischemie.

Během celého vyšetření je prováděno echokardiografické vyšetření a po celou dobu je monitorováno a vyhodnocováno EKG a v pravidelných intervalech je měřen krevní tlak. EKG je při tomto vyšetření využíváno především pro kontrolu pacienta a ke sledování parametrů, jejichž dosažení nebo prokázání vede k předčasnému ukončení zátěžového testu [32].

4 Měření elektrokardiografického signálu

Elektrokardiografie je základní vyšetřovací metoda v kardiologii. Je založena na snímání elektrické aktivity myokardu a jejím grafickém záznamu ve formě elektrokardiogramu. Díky elektrokardiografii jsme schopni zjistit arytmie, některé ischemické změny včetně infarktu myokardu, popřípadě další poruchy.

Při elektrokardiografii se využívají nejčastěji argentchloridové elektrody, které jsou poměrně velké z důvodu snížení odporu tkáně na přechodu elektroda kůže. Ke zlepšení kontaktu mezi kůží a elektrodou se využívají kontaktní pasty a gely, které zajišťují malý přechodový odpor na rozhraní elektroda-tkáň. Tyto pasty a gely obsahují draslíkové, sodíkové a chlorové ionty a podílejí se na změně typu vodivosti z iontové na elektronovou.

Při elektrokardiografii rozeznáváme standardní 12-ti svodový systém a nestandardní svody [33].

4.1 Standardní 12-ti svodový systém

Klasický elektrokardiografický záznam se skládá z 12 svodů, které získáme ze čtyř končetinových elektrod a šesti hrudních elektrod. Svody dělíme do 3 skupin:

- bipolární Einthovenovy svody (I, II, III),
- unipolární Goldbergerovy svody (avL, avR, avF),
- unipolární hrudní svody (V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , V_5 , V_6).

Bipolární Einthovenovy svody (I, II, III)

Bipolární Einthovenovy svody měří rozdíly potenciálů mezi jednotlivými vrcholy Einthovenova trojúhelníku, který je možno vidět na obr. 4.1. Platí zde, že

$$U_I = \Phi_L - \Phi_R, \quad (4.1)$$

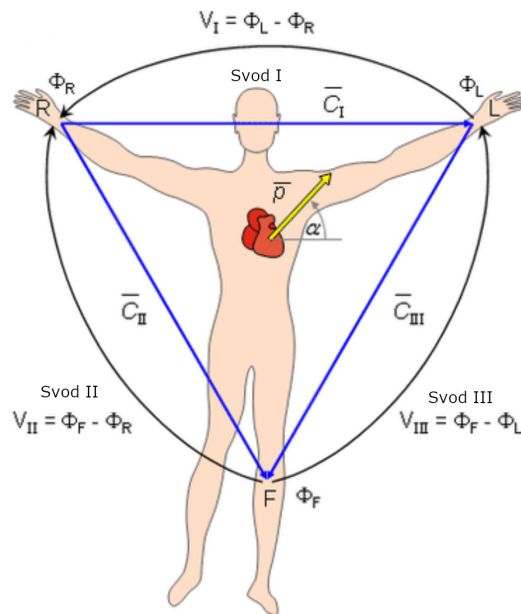
$$U_{II} = \Phi_F - \Phi_R,$$

$$U_{III} = \Phi_F - \Phi_L,$$

$$U_I = U_{II} - U_{III}. \quad (4.2)$$

Unipolární Goldbergerovy svody (avR, avF, avL)

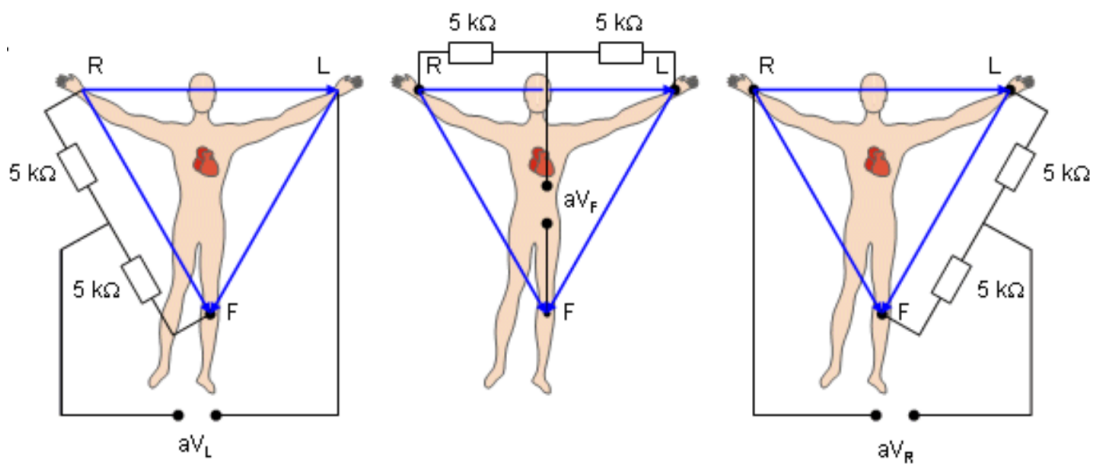
Unipolární Goldbergerovy svody měří rozdíly potenciálů mezi jednotlivými vrcholy Einthovenova trojúhelníku proti průměrnému potenciálu protilehlé strany (obr. 4.2).



Obr. 4.1: Einthovenovy bipolární končetinové svody I, II a III (upraveno z [34]).

Platí, že příslušná napětí se dají vyjádřit z jednotlivých potenciálů jako

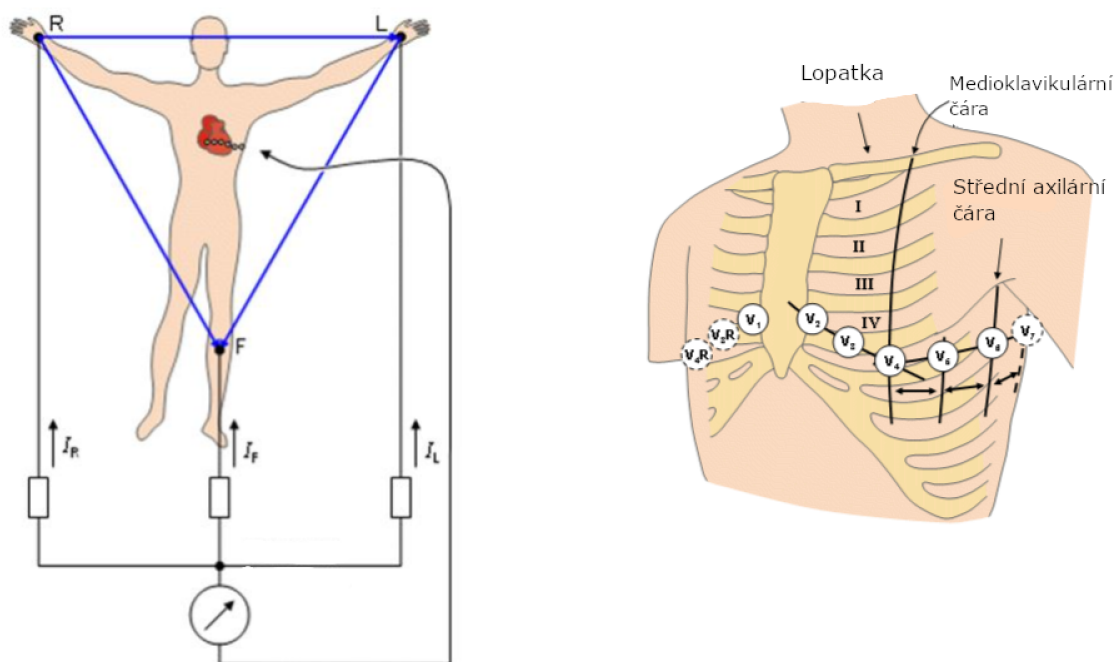
$$\begin{aligned} U_{avR} &= \Phi_R - \frac{\Phi_L + \Phi_F}{2}, \\ U_{avL} &= \Phi_L - \frac{\Phi_R + \Phi_F}{2}, \\ U_{avF} &= \Phi_F - \frac{\Phi_L + \Phi_R}{2} \end{aligned} \quad (4.3)$$



Obr. 4.2: Unipolární Goldbergerovy svody avR, avF a avL (převzato z [34]).

Unipolární hrudní svody (V_1 až V_6)

Unipolární hrudní svody byly zavedeny především z důvodu, že potenciály na různých místech hrudníku jsou nejvíce ovlivňovány nejbližšími částmi srdce. Z toho důvodu je rozmístění elektrod přesně dané a odpovídá rozmístění na obr. 4.3 vpravo. Napětí se měří proti Wilsonově svorce o přibližně nulovém potenciálu (obr. 4.3 vlevo).



Obr. 4.3: Vlevo: vytvoření Wilsonovy svorky, vpravo: umístění elektrod unipolárních hrudních svodů (upraveno z [34]).

Pro 12-ti svodové EKG je obvykle měřeno jen 8 svodů (I, II, V_1 až V_6), napětí zbývajících 4 svodů (III, avR, avF a avL) se dají dopočítat podle rovnice 4.2 a z rovnic vyplývajících z rovnic 4.1 a 4.3 [35].

$$\begin{aligned} U_{avR} &= -U_{II} + \frac{U_{III}}{2}, \\ U_{avL} &= U_I - \frac{U_{II}}{2}, \\ U_{avF} &= U_{III} + \frac{U_I}{2}. \end{aligned} \quad (4.4)$$

Mimo standardní 12-ti svodový systém existují i nestandardní svody mezi které zahrnujeme prstové svody, kdy je měřen signál mezi jednotlivými prsty na ruce. Dále máme jícnové svody, kdy jsou elektrody umístěny v jícnu, který je velmi blízko srdečního svalu. Nakonec můžeme zmínit i hýžděvé svody, které se využívají pro vyšetřování arytmií během defekace [33].

4.2 Základní požadavky na elektrokardiograf

Při měření EKG signálu využíváme diferenční zesilovač, protože úroveň EKG signálu je v hodnotách mV a tento signál potřebujeme zesílit na hodnoty jednotek V. EKG signál má své specifické vlastnosti a z toho plynou základní požadavky na diferenční zesilovač:

- napětové zesílení A_{rozdl} v hodnotách stovek až tisíců,
- napětové a časové měřítko - 10 mm/mV, 25 nebo 50 mm/s a standardní napětová citlivost 1 mV/cm,
- šířka přenášeného pásma je typicky od 0.05 Hz do 150 Hz, pro speciální případy až do 1000 Hz (HFQRS - high-frequency QRS),
- vstupní impedance přístroje se pohybuje řádově v jednotkách až desítkách M Ω ,
- dostatečná hodnota CMRR minimálně 89 dB, typicky kolem 100 dB a pro kvalitní přístroje 120-140 dB.
- nízký šum samotného zesilovače,
- vytvoření Wilsonovy svorky například pomocí operačního zesilovače v součtovém zapojení nebo s pomocí odporové sítě,
- ochrana proti defibrilačním impulsům nebo statické elektřině [33].

4.3 Blokové schéma elektrokardiografu

Jedno z možných blokových schémat elektrokardiografu je na obr. 4.4. Vstupní část přístroje tvoří volič svodů a ochrana vstupních obvodů proti defibrilačním impulsům.

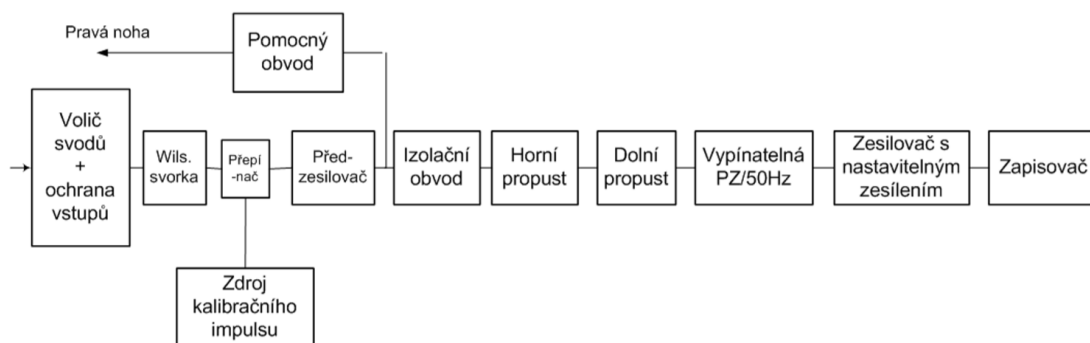
Průměrná hodnota napětí ze svodů RA, LA a LL tvořená pomocí rezistorů a operačních zesilovačů tvoří Wilsonovu svorku. Pomocný obvod driven leg slouží k eliminaci soufázového napětí. Je to záporná zpětná vazba tvořená operačním zesilovačem, jehož výstup je přiveden na pravou nohu pacienty.

Galvanické oddělení vstupní části přístroje od elektrické sítě zajišťuje izolační obvod. Bloky horní a dolní propust zajišťují požadovanou šířku přenášeného pásma signálu a tím potlačují případné rušení, včetně kolísání nulové izolinie. Navíc dolní propust slouží jako antialiasingový filtr.

Pásmová zadrž filtruje síťové rušení na frekvenci 50 popřípadě 60 Hz. Tento filtr je vypínatelný, protože jakákoliv filtrace ovlivňuje tvar EKG signálu [33].

4.4 Nutné parametry EKG signálu pro synchronizaci

Pro účely synchronizace elektroporačních pulzů se srdečním rytmem je nejvýhodnější standardní 12-ti svodové EKG. Signál EKG bude přiváděn do přístroje Lab-



Obr. 4.4: Blokové schéma elektrokardiografu (převzato z [33]).

VIEW myRIO-1900 od firmy National Instruments, ve kterém bude nahrán program pro spouštění elektroporačních pulzů podle srdeční aktivity. Analogový signál který je nutné na tento přístroj přivádět by měl být předzpracovaný a správně zesílený na jednotky voltů. Ideální průběh pro správnou detekci je signál, kde je výrazná R vlna a proto záleží na aktuálním naměřeném signálu ze všech 12 svodů a následném vizuální hodnocení, ve kterém svodu se vyskytuje největší R vlna, která bude dobře detekována přístrojem.

Pro samotnou synchronizaci je nutný pouze jeden signál a proto nemusí být vždy měřeno všech 12 svodů ale stačí měřit jen končetinové svody I, II a III a z nich vybrat ten, kde je nejvyšší QRS komplex.

5 Citlivost lidského těla na elektrický proud

Lidský organismus obsahuje množství elektricky stimulovatelných buněk jako jsou například nervové a svalové buňky. Účinky elektrického proudu na lidské tělo ovlivňuje především doba, po kterou je lidské tělo vystaveno elektrickému proudu. Pokud je člověk vystaven působení elektrického proudu, tak v běžných situacích je doba působení elektrického proudu od 10 ms výše. Při IRE je ovšem doba vystavení lidského těla elektrickému proudu pouze do hodnot 100 - 120 μ s.

5.1 Účinky elektrického proudu na lidský organizmus

To jaký bude účinek elektrického proudu na lidský organismus závisí na mnoha parametrech:

- druhu, velikosti a frekvenci proudu,
- impedanci tkáně,
- dráha a doba průchodu proudu,
- fyziologickému stavu a psychickému stavu organismu,
- velikosti dotykového napětí.

Druh proudu

Lidský organismus reaguje jinak na stejnosměrný a jinak na střídavý proud. Působení stejnosměrného proudu na lidský organismus je méně nebezpečné nežli působení střídavého proudu. Jak stejnosměrný tak i střídavý proud způsobují rozklad krve a svalové křeče, což vede k nedostatečnému okysličování organismu a k zástavě dýchání. Střídavý proud způsobuje od určité hranice fibrilaci srdce, která vede k zástavě oběhu. To je způsobeno tím, že pokud máme střídavý proud s frekvencí 50 Hz, tak se srdce snaží přizpůsobit frekvenci tohoto proudu a ztrácí schopnost pracovat jako krevní pumpa a dochází pouze ke chvění srdce (srdeční fibrilace) s následnou zástavou oběhu.

Velikost proudu

Účinek elektrického proudu na lidský organismus je přímo úměrný velikosti tohoto procházejícího proudu. Pro lidský organismus není nebezpečný proud stejnosměrný do velikosti 10 mA a proud střídavý (10-100 Hz) do 3,5 mA. Proud větší než uvedené hodnoty může uškodit lidskému organismu.

Frekvence proudu

U střídavého proudu jsou nejnebezpečnější frekvence v pásmech 10-100 Hz. Nebezpečí trvá zhruba do 500 Hz a se zvyšujícím se kmitočtem nad 1 kHz se účinky elektrického proudu na lidský organismus snižují.

Doba průchodu proudu

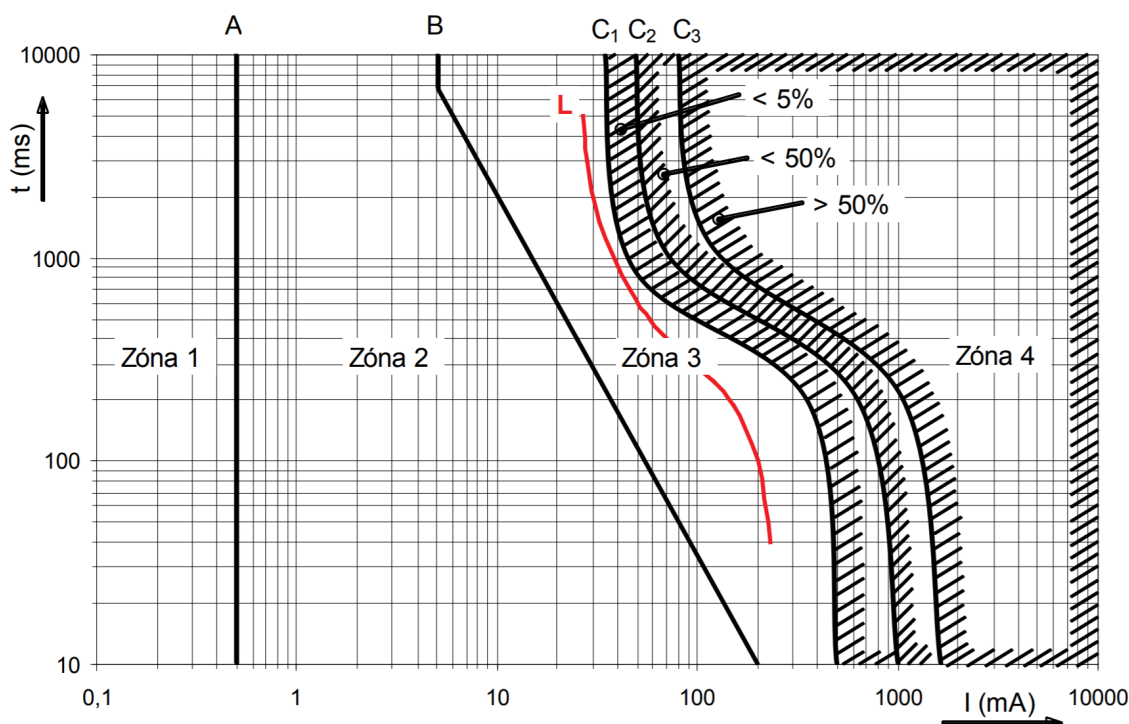
Doba průchodu proudu lidským tělem je zásadní parametr v hodnocení působení proudu na lidský organismus. Je jasné, že delší působení proudu má větší následky než působení kratší. Pokud proud prochází lidským tělem déle než 0,8 sekundy, tak je skoro jisté, že zasáhne minimálně jedenkrát vulnerabilní fázi srdečního cyklu [36]. Na obr. 5.1 jsou znázorněny účinky střídavého proudu o frekvenci 50 Hz na lidský organismus [37]. Jednotlivé čáry na tomto obrázku vymezují fyziologické zóny účinků:

- Zóna 1 - Většinou bez fyziologických účinků,
- Zóna 2 - Většinou bez škodlivých fyziologických účinků,
- Zóna 3 - Většinou bez poškození organismu, ale mohou se vyskytovat svalové křeče, problémy s dýcháním, reverzibilní poruchy srdečního rytmu zahrnující fibrilace síní a přechodnou srdeční zástavu bez komorových fibrilací,
- Zóna 4 - Vyskytují se zde dříve zmíněné účinky, ke kterým se přidává vznik komorových fibrilací o velikosti pravděpodobnosti do 5 % (k čáře C_2), do 50 % (k čáře C_3), nad 50 % (za čáře C_2), s rostoucím dobou působení proudu se vyskytuje zástava dýchání a popáleniny [37].

5.2 Experimentální ověření citlivosti lidského těla na H-FIRE elektroporační pulzy

Při H-FIRE jsou do lidského těla dodávány elektrické pulzy o vysokých hodnotách napětí, frekvence a proudu po dobu 100 - 120 μ s. Pro zjištění, jak lidské tělo reaguje na tyto pulzy byl proveden experimentální pokus. Cílem experimentu bylo zjištění účinků H-FIRE na srdeční tkáň a součástí experimentu, který byl proveden na Veterinární a farmaceutické univerzitě v Brně, bylo i jednoduché subjektivní vyhodnocení záškubů pacienta, jež jsou reakcí na H-FIRE elektroporační pulzy dodané do kosterního svalstva.

Byla sledována jak lokální reakce v blízkosti aplikační elektrody umístěné na kosterním svalstvu, tak celková reakce na zadní končetině pacienta ve velké vzdálenosti od místa aplikace. V obou případech se subjektivně hodnotila míra záškubu.



Obr. 5.1: Účinky elektrického proudu na lidský organismus v závislosti na době jeho působení (převzato z [37]).

Při experimentu byl využit elektroporační generátor pro střídavé vysokonapěťové pulzy, jenž je popsán v kapitole 2.2.2. Parametry elektroporačního generátoru byly nastaveny následovně:

- výstupní napětí 200 V, 400 V a 800 V,
- délka pulzu 100 μ s,
- pauza mezi pulzy 0,6 s,
- frekvence 70 kHz, 90 kHz, 100 kHz, 200 kHz, 300 kHz a 400 kHz.

H-FIRE pulzy byly aplikovány do kosterního svalu a srdeční síně. Z naměřených dat lze vyčíst, že záškuby jsou u kosterního svalstva silnější při nižších frekvencích a se zvyšujícím se dodávaným napětím. Pro vyšší frekvence byly záškuby na zadní končetině minimální i při zvyšujícím se výstupním napětím. Při aplikaci H-FIRE s nízkými frekvencemi do srdeční síně můžeme pozorovat záškuby při každém dodaném pulzu. Tyto záškuby mohou vyvolávat fibrilaci síní.

Tento experiment byl založen pouze na subjektivním vnímání a v další práci se počítá s opakováním experimentu a zavedením objektivních parametrů pro vyhodnocení citlivosti lidského těla na elektroporační pulzy, které budou měřeny pomocí akcelerometru.

6 Praktická část

Praktická část bakalářské práce se věnuje implementaci algoritmu, který je vhodný pro účely synchronizace elektroporačních pulzů se srdečním rytmem a vyhodnocení výsledků tohoto programu v reálných i simulovaných podmínkách. Následně je diskutována vhodnost tohoto programu pro praktické využití synchronizace elektroporačních pulzů se srdeční aktivitou.

Vysokonapěťové elektroporační pulzy, které by byly aplikovány relativně blízko srdeční svaloviny, mohou způsobit fibrilaci srdce. Nejnebezpečnější je možnost vzniku komorové fibrilace. To se může stát zvláště v případě, pokud by byl pulz aplikován ve vulnerabilní fázi srdečního rytmu (odpovídá vlně T) nebo ve spojení se srdeční arytmii [38].

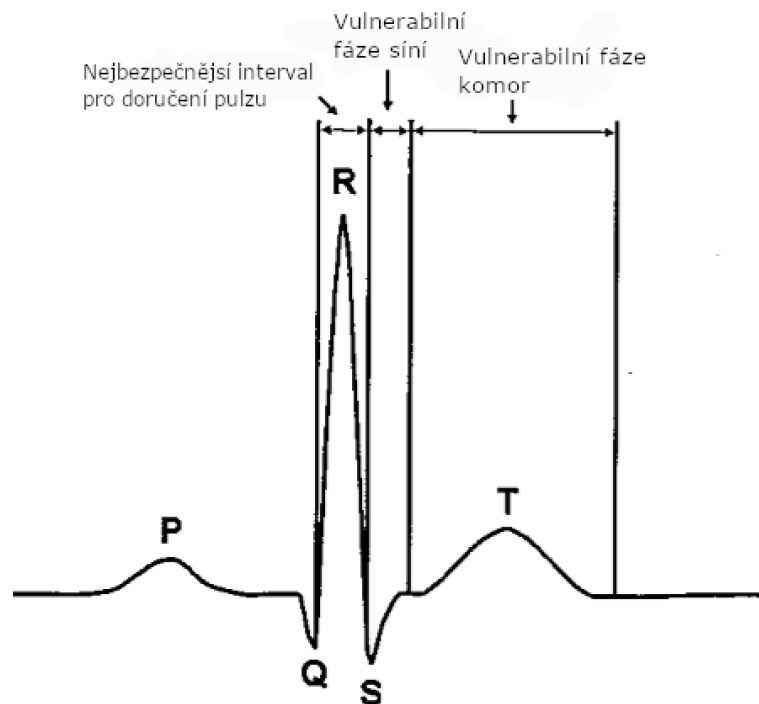
Fyziologický srdeční cyklus (obr.6.1) obsahuje pozitivní vlnu P, která odpovídá depolarizaci síní a trvá asi 80 ms. Po vlně P přichází komorový komplex složený z kmitů QRS, který odpovídá depolarizaci komor a trvá asi 100 ms. QRS komplex je následován ST segmentem, který odpovídá fázi plató membránového potenciálu a trvá asi 120 ms. Poslední vlnou je vlna T, která odpovídá repolarizaci komorového myokardu s délkou trvání asi 160 ms. Někdy se za vlnou T vyskytuje i vlna U, která pravděpodobně odpovídá repolarizaci Purkyňových vláken [21].

Na obr. 6.1 je možné vidět EKG křivku na které je vyznačena oblast, kdy je dodání vysokonapěťového elektroporačního pulzu nejbezpečnější [38]. Tato oblast odpovídá QRS komplexu, kdy se membrány buněk pracovního myokardu nacházejí v absolutní refrakterní fázi. V této fázi jsou buňky nedráždivé a není možné je znovu depolarizovat ani silným podnětem. To je dáno tím, že většina sodíkových kanálů je neaktivních. U srdečních buněk je refrakterní fáze (fáze plató) velice dlouhá a to 100–300 ms [21].

Pro účely elektroporace jsou velice vhodné algoritmy pro prospektivní EKG trigrování, kdy jsou snímány vlny R a měřeny R-R intervaly, a to hlavně z důvodu, že tyto algoritmy je možné provádět v real-time režimech. Naopak metody retrospektivního EKG trigrování jsou pro účely elektroporace absolutně nevhodné, protože je nelze provádět v real-time režimu, který je pro účely elektroporace nezbytný.

Při elektroporaci se pacient nachází v klidu a proto není prvotní EKG záznam rušen šumem. Pro účely detekce QRS komplexu je nutné vybrat svod s vysokou amplitudou R vlny oproti zbytku EKG signálu [38].

Součástí této bakalářské práce je také program pro synchronizaci elektroporačních pulzů se srdečním rytmem. Pro tvorbu tohoto programu bylo vybráno programové prostředí LabVIEW. Tento grafický programovací jazyk umožňuje vytvořit přehledný program dle zadaných požadavků a je schopný pracovat v real-time režimu, což je pro synchronizaci elektroporačních pulzů s EKG nezbytné.



Obr. 6.1: Vulnerabilní fáze pro síně a komory (upraveno z [38]).

Tento program byl vytvořen ve verzi LabVIEW 15.0 od společnosti National Instruments. Byly vytvořeny dvě verze programu. Jedna verze funguje v real-time režimu, kdy je snímáno EKG přímo z těla pacienta a tento signál je přiváděn do modulu myRIO-1900 od National Instruments. Tento vestavěný systém je schopen snímat a zpracovávat signál podle programu, který byl do tohoto zařízení nahrán a pracuje nezávisle na počítači. To je pro účely synchronizace vhodné zejména z důvodu toho, kdy by se spustily na počítači různé aplikace na pozadí a v počítači by mohlo dojít ke zpoždění a následnému špatnému dodávání impulzů.

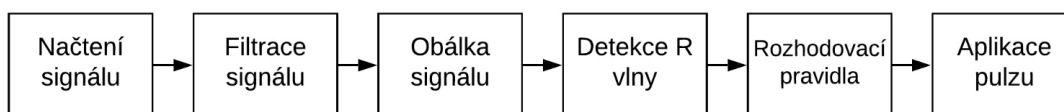
Druhá verze programu je pro off-line zkoušku programu, kdy byla na experimentálních datech, která obsahují množství extrasystol, pozorována funkčnost algoritmu a zda program synchronizuje dodávání pulzů správně a dostatečně bezpečně.

Samotný algoritmus pro synchronizaci elektroporačních pulzů s EKG se skládá ze dvou hlavních částí: fáze učení, následovaná fází detekce spojenou s fází rozhodování. Správná funkce programu je založena na odhadu dvou hlavních parametrů z EKG signálu. Mezi tyto parametry patří průměrná hodnota RR intervalu a velikost amplitudy R vlny.

Na obr. 6.2 je stručné blokové schéma tohoto programu. Toto schéma se skládá z načtení signálu, filtrace signálu, vytvoření odhadu obálky vyfiltrovaného signálu, detekce R vlny podle nastaveného prahu, rozhodovacích pravidel, kdy určujeme zda-li detekovaná R vlna je fyziologická a poslední blok je aplikace impulzu. V příloze

A.1 lze vidět blok diagram pro real-time verzi programu.

Obě verze programu se liší pouze v bloku načtení signálu a zbytek programu je pro obě verze totožný.



Obr. 6.2: Blokové schéma programu.

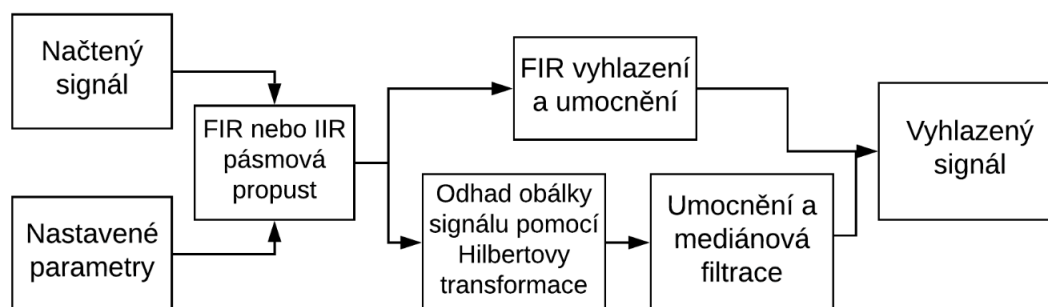
6.1 Načítání signálu

Data EKG signálu lze do programu načítat buď ze souboru (off-line verze) nebo dříve zmíněného modulu myRIO-1900, na které je přiváděn signál EKG snímáný přímo z těla pacienta (real-time verze). Analogový signál při real-time verzi je navzorkován frekvencí 500 Hz a tento navzorkovaný signál je přiváděn blokem Analog input do programu, kdy na výstupu tohoto bloku je signál typu Double. Pro off-line verzi byl signál navzorkován frekvencí 250 Hz a do programu je přiváděn blokem Open/Create/Replace File, který nám při spuštění otevře okno pro výběr souboru, který chceme nahrát a následně po načtení dat do programu soubor zavře blok Close File. Načtená data jsou ve formátu String a proto je nutné je převést na typ Double, který umožňuje práci s daty jako s čísly. Data pro off-line verzi byla získána z experimentu na prasečím srdci.

6.2 Filtrace a vyhlazení signálu

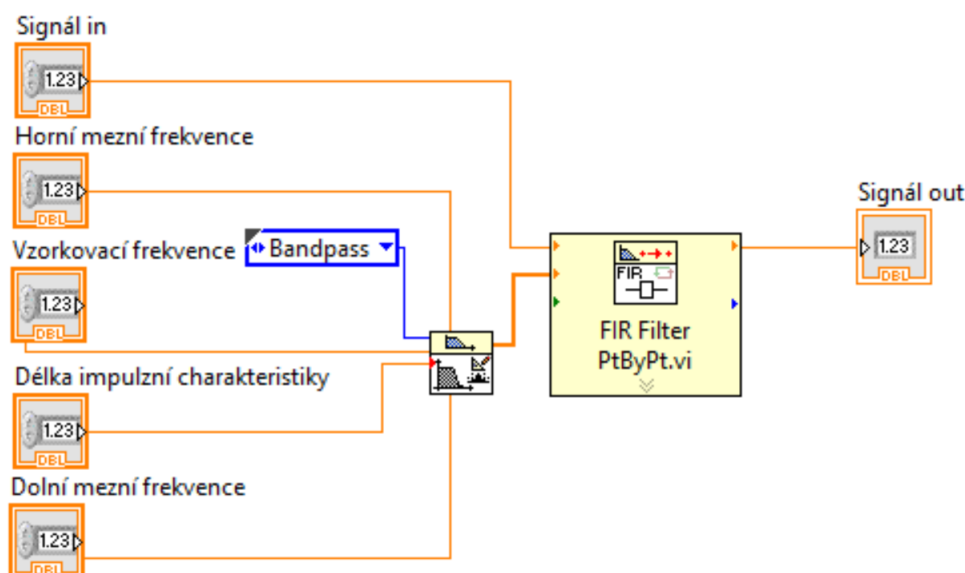
Pro detekci R vlny je zapotřebí originální signál vhodně předzpracovat. Na obr. 6.3 je možno vidět blokové schéma filtrační části programu a následný odhad obálky signálu.

Předzpracováním signálu se myslí zejména zesílení frekvencí, které se vyskytují v QRS komplexu a potlačení ostatních frekvencí. Za tímto účelem je v programu filtrace pásmovou propustí. Uživatel si může sám zvolit jestli chce využít filtraci typu FIR nebo IIR. Pro oba typy filtru musí uživatel nastavit vhodně jejich parametry. Těmito parametry jsou dolní a horní mezní frekvence. Pro FIR filtraci musí být vhodně zvolena délka impulzní charakteristiky, protože ta ovlivňuje zpoždění s jakým bude následně doručen elektroporační impuls. Tyto parametry jsou přiváděny do bloku FIR Windowed Coefficients, který filtr definuje. Koeficienty FIR filtru jsou



Obr. 6.3: Blokové schéma části filtrace signálu

přiváděny do bloku FIR Filter Point By Point, ke kterému je dále přiváděn originální signál a z tohoto bloku již vystupuje vyfiltrovaný signál. Ukázka bloku filtrace fir.vi je ukázána na obr. 6.4.



Obr. 6.4: Ukázka bloku filtrace fir.vi

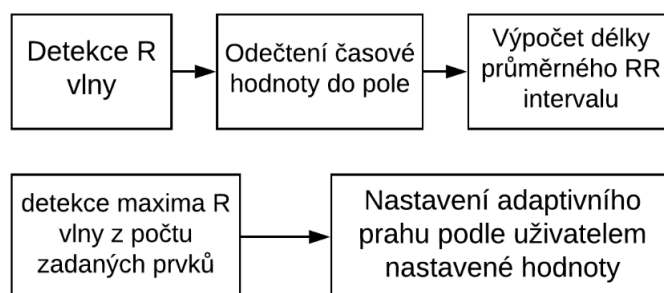
Pro IIR filtraci musí být vhodně zvolen řád filtru. Jako IIR filtr je využit Butterworthův filtr.

Poté co získáme vyfiltrovaný signál je potřeba získat odhad obálky tohoto signálu. Tento odhad obálky může uživatel získat buď pomocí FIR filtrace dolní propustí na kterou je přiváděn vyfiltrovaný signál. Po filtraci dolní propustí je signál umocněn na druhou. Druhou možností jak získat odhad obálky signálu je Hilbertova transformace, kdy je nulována polovina spektra a vzniklý signál je umocněn na druhou pro vytvoření odhadu obálky analytického filtrovaného signálu. Pro výpočet Hilbertovy transformace je využit blok Hilbert Transform Point By Point,

do kterého je přiváděn vyfiltrovaný signál a druhým parametrem je počet vzorků, ze kterých chceme dělat Hilbertovu transformaci. To jakou nastavíme hodnotu počtu vzorků nám zavádí další zpoždění do programu. Proto by tato hodnota měla být co nejmenší. Na závěr je signál po Hilbertově transformaci vyhlazen pomocí mediánové filtrace, která nám vytvoří odhad obálky signálu.

6.3 Získání délky R-R intervalu a nastavení adaptivního prahu

Získání délky RR intervalu a nastavení prahu po kterém je detekována R vlna jsou důležité parametry pro správnou funkčnost programu. Na obr. 6.5 nahoře je možné vidět blokové schéma pro získání průměrného RR intervalu a dole se nachází blokové schéma nastavení adaptivního prahu pro detekci R vlny.

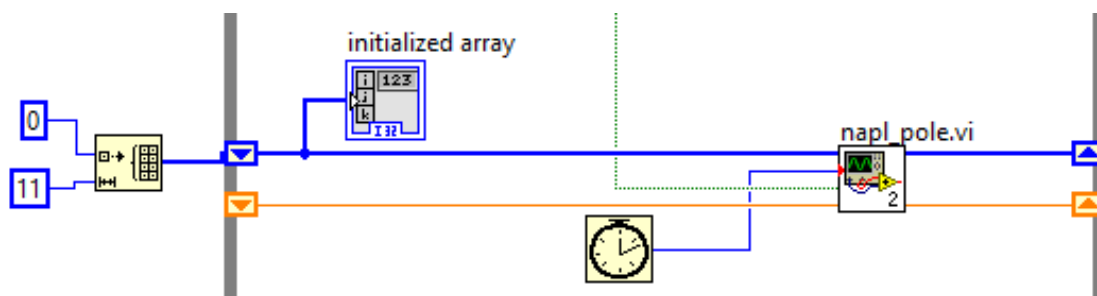


Obr. 6.5: Blokové schéma pro nastavení RR intervalu (nahore) a adaptivního prahu (dole).

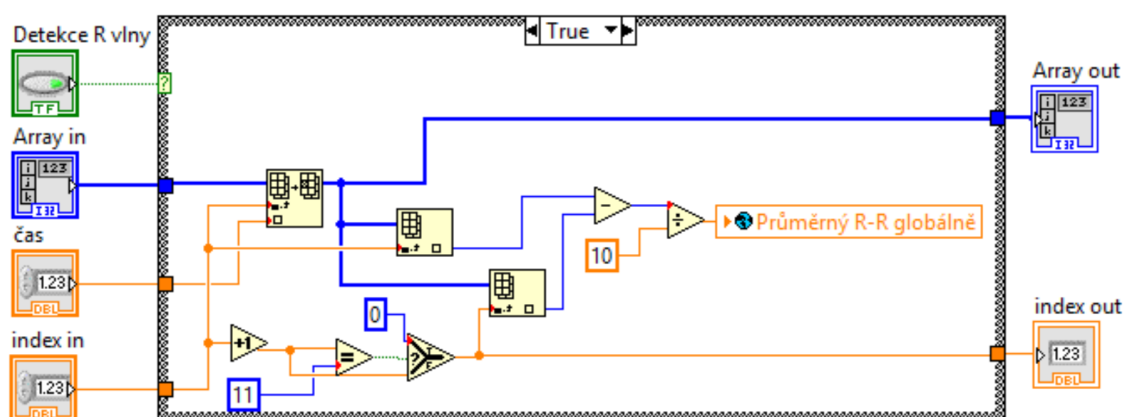
Pro správné dodávání elektroporačních pulzů do QRS komplexu je zapotřebí vypočítat průměrnou hodnotu RR intervalů. K tomu v programu slouží pole o 11 prvcích a do jednotlivých prvků je zapisován čas detekce R vlny. Po naplnění pole se v bloku `napl pole.vi` (obr. 6.7) vypočítá průměrná hodnota RR intervalu a v průběhu programu se tato hodnota automaticky aktualizuje. Na obr. 6.6 je možné vidět inicializaci pole a blok `Tick Count`, který vrací časovou hodnotu v milisekundách, která je při detekci R vlny zapsána v bloku `napln pole.vi` (obr. 6.7) do pole na odpovídající index.

Na obr. 6.7 je vidět blok `napl pole.vi` ve kterém probíhá výpočet průměrného RR intervalu.

Adaptivní práh je výhodný pokud se signál v čase mění. Uživatel si v programu může vybrat zda-li chce využívat pevně danou hodnotu prahu nebo jestli chce využívat adaptivní práh. Pokud zvolí prahování pomocí adaptivního prahu, tak je



Obr. 6.6: Ukázka inicializace pole



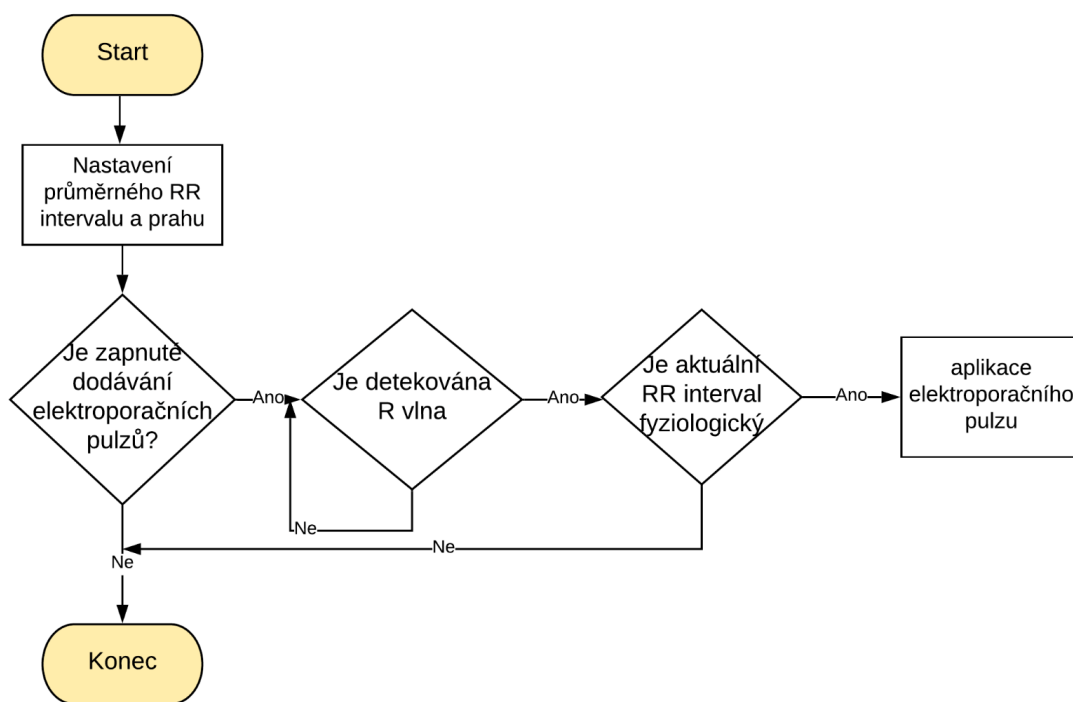
Obr. 6.7: Ukázka bloku napln pole.vi

hodnota adaptivního prahu získávána v bloku nastavení adaptivního prahu.vi. Blok Array Max & Min Point By Point.vi hledá maximální hodnotu ze vstupních dat, kterými jsou vyfiltrované a vyhlazené signály. V těchto datech hledá podle zvolené velikosti délky pole maximální hodnotu a tu posílá na výstup. Podle uživatelského nastavení se nastaví adaptivní práh na hodnotu odpovídající například 70 % maximální velikosti detekované vyfiltrované a vyhlazené R vlny.

6.4 Rozhodovací pravidla a dodání impulsu

Část programu, která rozhoduje o dodání elektroporačního pulzu do QRS komplexu se řídí následujícím blokovým schématem obr. 6.8.

Po spuštění programu se začne načítat signál, který je filtrován a vyhlazen. Je nutné nastavit optimální prahovou hodnotu, která může být nastavena subjektivně na pevně danou hodnotu, nebo se dá nastavit adaptivní prahování na určitou hranici v procentech z maximální výchylky R vlny. Po nastavení prahové hodnoty



Obr. 6.8: Blokové schéma pro řízení dodávání elektroporačních pulzů

je detekována R vlna a je odečtený čas překročení prahu a tento čas je uložen do pole. Následně je vypočítán průměrný RR interval (obr. 6.3).

Hodnota RR intervalu se neustále aktualizuje s detekcí dalších R vln. Pokud je vše nastaveno, tak se může spustit dopravování elektroporačních pulzů do QRS komplexu. Elektroporační pulz bude dopraven pouze v případě, že následující hodnota RR intervalu po detekci R vlny je v rozmezí -7 % až +15 % průměrného RR intervalu [38]. Poté je možné aktuální QRS komplex považovat za normální a algoritmus může doručit elektroporační pulz.

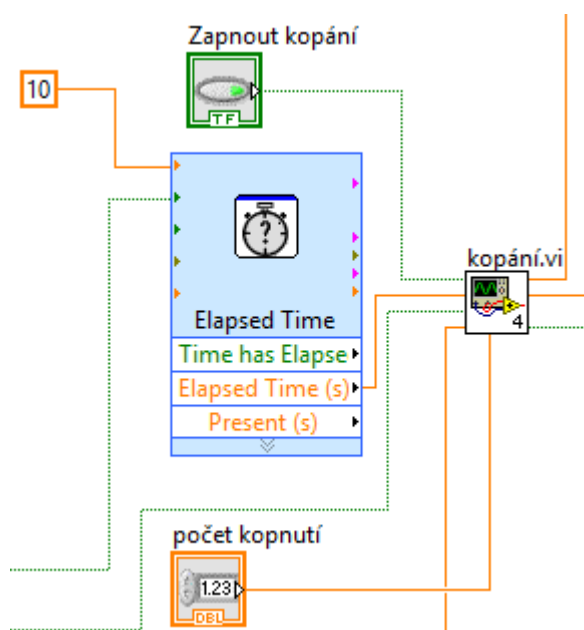
Poměrně malé rozmezí RR intervalu mezi -7 % až +15 % průměrného RR intervalu je z důvodu, aby elektroporační pulz nebyl aplikován do extrasystoly.

Aplikace elektroporačního pulzu během vulnerabilní fáze síní neznámá vážné ohrožení pacientova života. Hemodynamický efekt síňového flutteru a fibrilace, které mohou vzniknou vlivem elektroporačního pulzu během vulnerabilní fáze síní, je pouze mírný a pacient o těchto aritmiích často ani netuší [38].

Pravidla jestli může být vydán elektroporační pulz jsou následující:

- uživatel musí ve Front Panelu stisknout tlačítko zapnout kopání,
- nově detekovaná R vlna a jí odpovídající RR interval musí být v rozmezí -7 % až +15 % průměrného RR intervalu,
- počet dodaných pulzů je menší než uživatelem nastavená hodnota počtu pulzů, které se mají dodat.

Na obr.6.9 je vidět část kódu, která je potřebná pro správné dodávání elektroporačních pulzů. Je zde vidět blok Elapsed Time, který do bloku kopání.vi (A.2) přivádí čas, který uplynul mezi dvěma R vlnami (aktuální RR interval). Tento časovač je vždy resetován detekovanou R vlnou. Pokud je tedy detekována R vlna při překročení prahu je do bloku kopání.vi odeslána hodnota aktuálního RR intervalu a časovač se nastaví na 0.



Obr. 6.9: Ukázka kódu řídící dodávání elektroporačních pulzů

V příloze A.2 je vidět zapojení bloku kopání.vi. Na vstupu tohoto bloku jsou dvě logické proměnné Zapnout kopání a Překročení prahu. Pokud jsou tyto proměnné logické jedničky, tak to znamená, že uživatel zapnul ve Front panelu dodávání elektroporačních pulzů. V ten moment, pokud je detekována R vlna (je překročen práh) se zjišťuje jestli aktuální RR interval, který je zjištěn z bloku Elapsed Time je v rozmezí -7 % až +15 % průměrného RR intervalu. Tím je zajištěno že detekovaná R vlna není extrasystolou a že aktuální QRS komplex je ve fyziologickém rozmezí. Pokud je tato podmínka splněna, je kontrolováno jestli počet vyslaných elektroporačních pulzů nepřekročil předem stanovenou hodnotu, kterou nastavil uživatel. Jestli je i tato podmínka splněna, je vyslán elektroporační pulz. Dodávání pulzů se automaticky vypne při vypnutí tlačítka Zapnout kopání nebo při dodání požadovaného počtu elektroporačních pulzů.

6.5 Hodnocení kvality vytvořeného programu

Byly vyzkoušeny obě verze programu. Off-line verze programu byla vyzkoušena na databázi EKG signálu z otevřeného srdce. V těchto záznamech se vyskytuje velké množství extrasystol, a proto bylo možné ukázat, že program funguje dle požadavků.

Real-time verze programu byla vyzkoušena na simulátoru EKG záznamu Gossen Metrawatt Seculife PS base a experimentálně byl program vyzkoušen i na dobrovolníkovi.

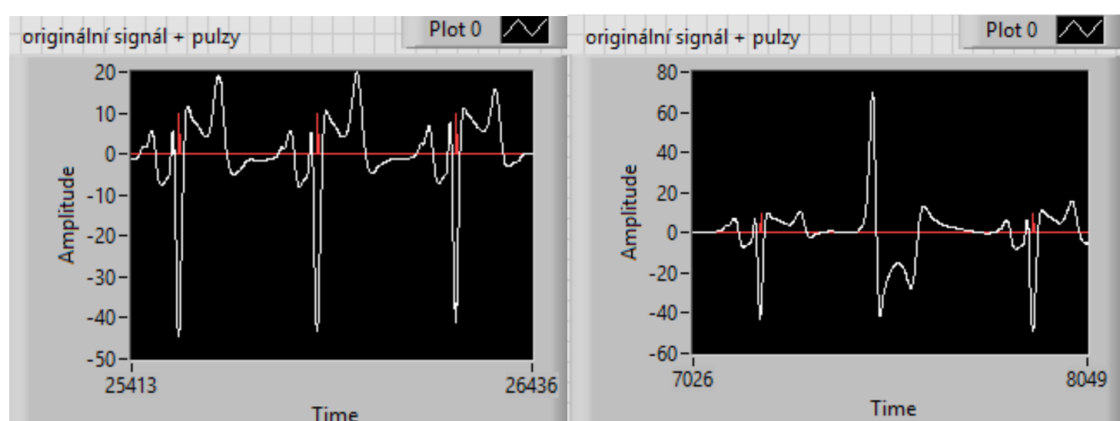
Kvalita a bezpečnost aplikace synchronizačních pulzů závisí na správném nastavení parametrů pro pásmovou propust a pro následný odhad obálky signálu. Toto nastavení se liší pro každý typ signálu a je potřeba vždy nejprve experimentálně nastavit parametry programu tak, aby aplikace elektroporačních pulzů byla bezpečná.

6.5.1 Ověření funkčnosti off-line verze programu

Off-line verze programu byla zkoušena na databázi EKG záznamů, které byly navzorkovány vzorkovací frekvencí 250 Hz a jsou umístěny v příloze. Tato databáze obsahuje EKG záznamy s množstvím extrasystol na kterých byla ověřena funkčnost programu a bezpečnost aplikace elektroporačních pulzů.

Na obr. 6.10 je možné vidět aplikaci elektroporačních pulzů na normálním EKG záznamu (vlevo) a aplikaci elektroporačních pulzů v záznamu, kde se vyskytla extrasystola (vpravo). Jak je na obrázku dobře patrné, tak pokud se vyskytla extrasystola, tak program správně zareagoval a neaplikoval elektroporační pulz.

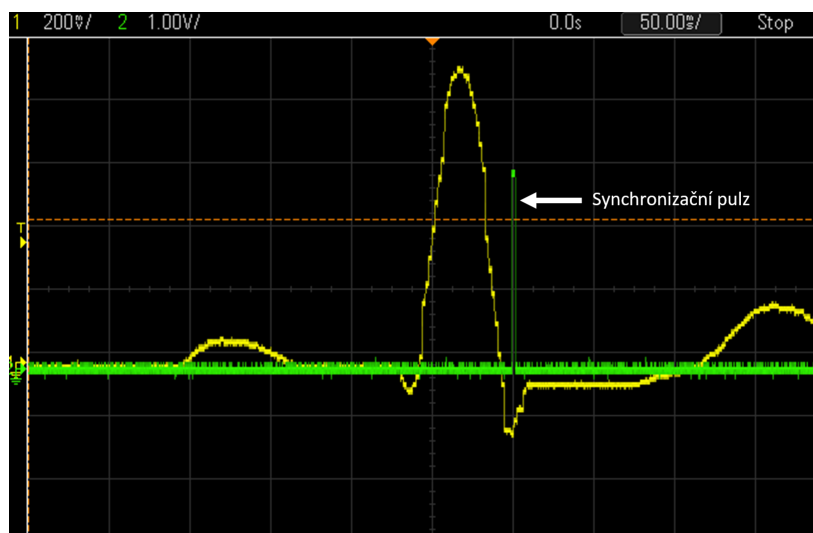
Pokud přišel fyziologický QRS komplex, tak byl elektroporační pulz aplikován přímo do QRS komplexu. Byla využita FIR filtrace o délce impulzní charakteristiky 21 vzorků a bylo nastaveno automatické prahování.



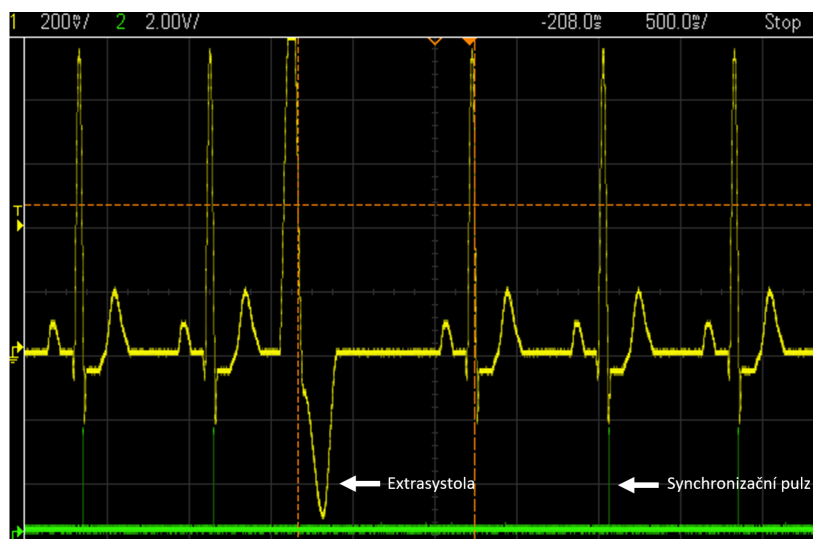
Obr. 6.10: Ukázka aplikace synchronizačních pulzů v offline verzi bez extrasystol (vlevo) a s extrasystolou (vpravo).

6.5.2 Experimentální ověření funkčnosti na EKG simulátoru

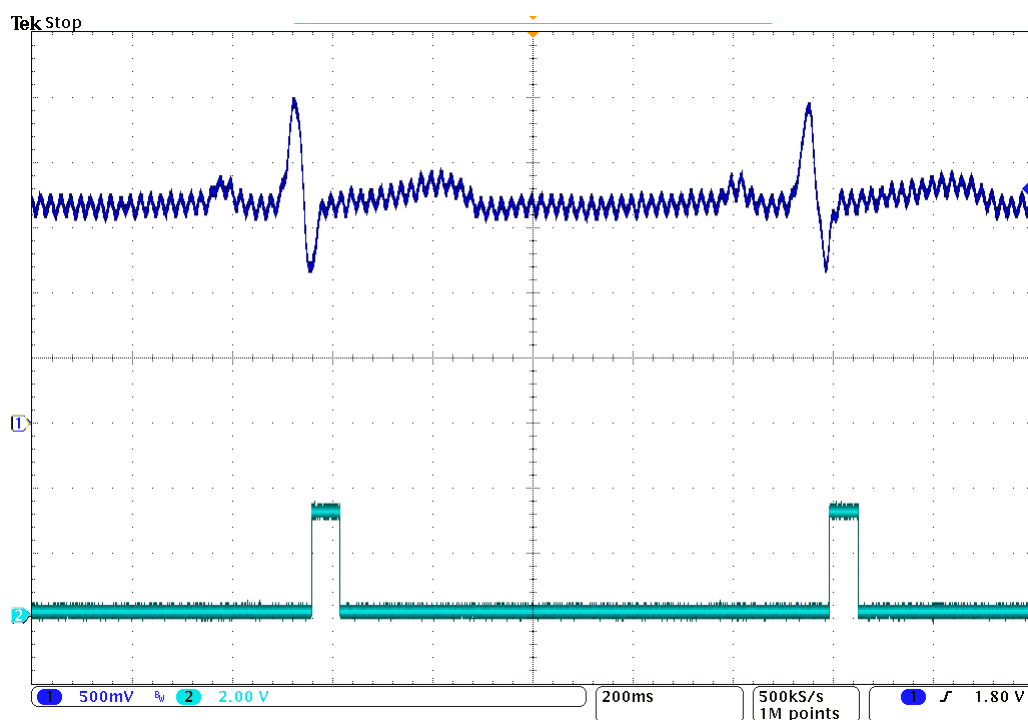
Funkčnost realtime verze programu byla vyzkoušena na simulátoru EKG záznamu GossenMetrawatt Seculife PS base. Při experimentu byl snímán EKG signál se vzorkovací frekvencí 1000 Hz. Byla využita pásmová propust typu FIR s délkou impulzní charakteristiky 51 vzorků a vyhlazení dolní propustí.



Obr. 6.11: Ukázka umístění synchronizačního pulzu na osciloskopu. Žlutá křivka EKG záznam. Zelená křivka udává aplikovaný synchronizační pulz.

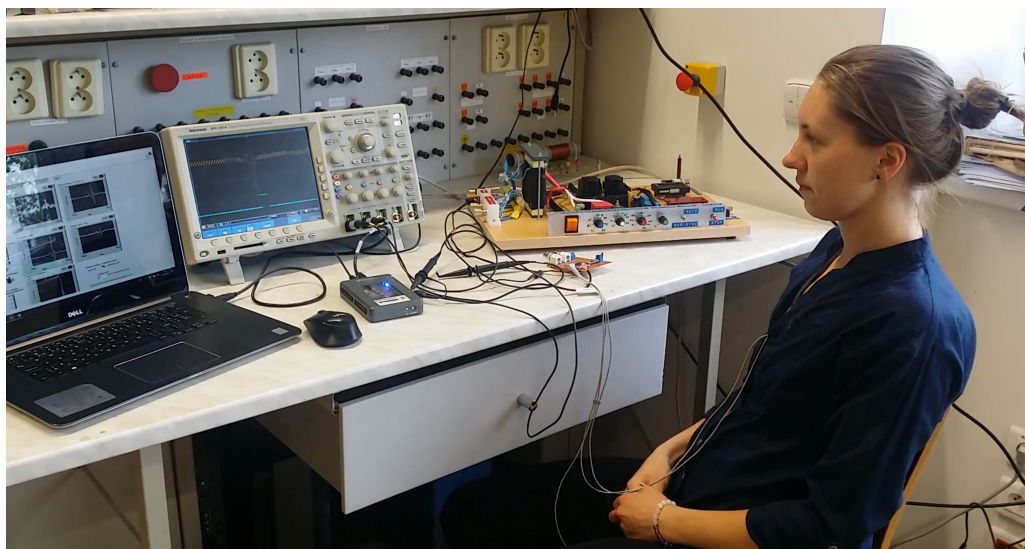


Obr. 6.12: Ukázka aplikace synchronizačních pulzů a nedodání pulzu při extrasystole.



Obr. 6.14: Ukázka z experimentálního ověření funkčnosti programu. Nahoře snímáný EKG záznam z těla pacienta a dole odpovídající aplikace synchronizačního pulzů.

Na obr. 6.15 je možno vidět snímek z experimentu, při kterém se zkoušela funkčnost programu na dobrovolníkovi.



Obr. 6.15: Snímek z experimentu ověřující funkčnost programu.

6.6 Zhodnocení výsledků a možnosti inovací

Tento program pro synchronizaci elektroporačních pulzů se srdečním rytmem byl vytvořen ve spolupráci s mezinárodní centrem klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny (FNUSA-ICRC), ve kterém je zkoumána ireverzibilní elektroporace pro použití v kardiologii. Je nutné dodat, že i při manuální aplikaci elektroporačních pulzů při prováděných experimentech na Veterinární a farmaceutické univerzitě v Brně nikdy aplikace elektroporačních pulzů nevyvolala fibrilaci síní ani komor. To ale neznamená, že by aplikace elektroporačních pulzů byla vždy bezpečná a proto je nutné před klinickými testy na lidech zajistit bezpečnost pacienta aplikací elektroporačních pulzů do bezpečné fáze srdečního cyklu.

Jak je vidět z experimentálních ověření, program aplikuje elektroporační pulzy na konci QRS komplexu. Aplikace těchto pulzů by tedy měla být zcela bezpečná. O bezpečnosti vytvořeného programu rozhoduje nastavení parametrů programu. Program by tedy měl ovládat člověk, který rozumí problematice zpracování signálů, protože nastavení délky impulzní charakteristiky zavádí zpoždění a tím pádem, pokud se nastaví špatné hodnoty, může být elektroporační pulz aplikován do vulnerabilní fáze. Z toho důvodu by mohl být program dále vylepšen o ochranu vstupů, aby člověk nemohl nastavit nevhodné parametry.

Program by dále mohl být vylepšen o rychlejší aplikaci pulzů. Toho by mohlo být docíleno využitím gradientních metod. Příklad gradientní metody, která by mohla být vhodná pro účely synchronizace elektroporačních pulzů se srdečním rytmem je k nahlédnutí zde [38].

7 Závěr

Bakalářská práce se v teoretické části zabývá principem buněčné elektroporace a jejími druhy. V další kapitole se zabývá termálními a netermálním ablačními technikami a je zaměřena především na ireverzibilní elektroporaci, která je novou netermální minimálně invazivní ablační technikou. Z důvodu, že při elektroporaci jsou do pacienta aplikovány krátké vysokonapěťové elektrické pulzy, je nezbytná synchronizace elektroporačních pulzů se srdečním rytmem. Proto se bakalářská práce věnuje oblastem, ve kterých se využívá synchronizace lékařských přístrojů se srdečním rytmem. Popisuje možnosti synchronizace se zobrazovacími modalitami a při terapeutických zákrocích. V práci je stručně nastíněna problematika měření a snímání elektrokardiografického signálu a je diskutována citlivost lidského organismu na elektroporační pulzy.

V praktické části byl vytvořen program pro aplikaci elektroporačních pulzů podle srdeční aktivity. Tento program byl vytvořen v programu LabVIEW a byl otestován na nasnímaných datech, ve kterých se vyskytovalo velké množství extrasystol. Byla také experimentálně ověřena real-time verze tohoto programu na simulátoru EKG a byl proveden experiment na dobrovolníkovi. Byla hodnocena bezpečnost dodávání elektroporačních pulzů pomocí tohoto programu. Výsledkem je, že aplikace elektroporačních pulzů pomocí tohoto programu je bezpečná, pokud uživatel dobře nastaví parametry programu.

Navazující diplomová práce bude zaměřena na zlepšení bezpečnosti synchronizace. To zejména v omezení chyby při obsluze a nastavování parametrů. Zlepšení vizualizace a zjednodušení ovládání ve spojení s větší autonomností programu by mělo zajistit větší bezpečnost pacienta.

Dále je pro klinický provoz nutné vyzkoušet snímání signálu z lékařských operačních monitorů a zhodnotit funkčnost programu při reálném experimentu s H-FIRE. Dále by bylo vhodné vytvořit program založený na gradientní metodě a srovnat výsledky těchto dvou programů a diskutovat jejich vhodnost pro účely synchronizace elektroporačních pulzů se srdečním rytmem.

Literatura

- [1] RUBINSKY, Boris, ed. *Irreversible electroporation*. 1. Berlin: Springer, 2010. Series in biomedical engineering. ISBN 978-3-642-05419-8.
- [2] ŠIMURDA, Jiří. *Bioelektrické jevy*. 1. Brno: Fakulta Elektrotechniky a komunikačních technologií VUT, 2007.
- [3] DOSTÁL, Jiří, Hana PAULOVÁ, Jiří SLANINA a Eva TÁBORSKÁ. *Biochemie pro posluchače bakalářských oborů*. 1. Brno: Masarykova univerzita, 2017. ISBN 978-80-210-5020-4.
- [4] NOVOTNÁ, Veronika a Dalibor ČERVINKA. The Novel Device for Irreversible Electroporation: Thermographic Comparison with Radiofrequency Ablation. In: *Mechatronics 2017*. Cham: Springer International Publishing, 2018, s. 72-79. Advances in Intelligent Systems and Computing. DOI: 10.1007/978-3-319-65960-2. ISBN 978-3-319-65959-6. ISSN 2194-5357.
- [5] HRAZDIRA, Ivo, Vojtěch MORNSTEIN a Jiřina ŠKORPÍKOVÁ. *Základy biofyziky a zdravotnické techniky*. 1. Brno: Neptun, 2006. ISBN 80-86850-01-3.
- [6] Structure of the Plasma Membrane. *Khan Academy* [online]. [cit. 2018-12-26]. Dostupné z: <https://www.khanacademy.org/science/high-school-biology/hs-cells/hs-the-cell-membrane/a/structure-of-the-plasma-membrane>
- [7] ALBERTS, Bruce. *Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky*. 2. vydání. Ústí nad Labem: Espero, c1998. ISBN 80-902906-2-0.)
- [8] WAGSTAFF, Peter, Mara BUIJS, Willemien VAN DEN BOS, Daniel DE BRUIN, Patricia ZONDERVAN, Jean DE LA ROSETTE a Pilar LAGUNA. Irreversible electroporation: state of the art. *OncoTargets and Therapy* [online]. 2016, 22.4.2016 [cit. 2018-11-02]. DOI: 10.2147/OTT.S88086. ISSN 1178-6930. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/irreversible-electroporation-state-of-the-art-peer-reviewed-article-OTT>
- [9] BRACE, Chris. Thermal Tumor Ablation in Clinical Use. *IEEE Pulse* [online]. 2011, 2(5), 28-38 [cit. 2018-11-02]. DOI: 10.1109/MPUL.2011.942603. ISSN 2154-2287. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6042585/>
- [10] BRACE, Christopher L. Radiofrequency and Microwave Ablation of the Liver, Lung, Kidney, and Bone: What Are the Differences?. *Current Problems in Diagnostic Radiology* [online]. 2009, 38(3), 135-143 [cit. 2018-11-03]. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2007.10.001. ISSN 03630188. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0363018807000771>

- [11] SCHENA, Emiliano, Paola SACCOMANDI a Yuman FONG. Laser Ablation for Cancer: Past, Present and Future. *Journal of Functional Biomaterials* [online]. 2017, **8**(2) [cit. 2018-11-05]. DOI: 10.3390/jfb8020019. ISSN 2079-4983. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2079-4983/8/2/19>
- [12] CHEN, Xinhua, Zhigang REN, Tongyin ZHU, et al. Electric Ablation with Irreversible Electroporation (IRE) in Vital Hepatic Structures and Follow-up Investigation. *Scientific Reports* [online]. 2015, **5**(1) [cit. 2018-11-09]. DOI: 10.1038/srep16233. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/srep16233>
- [13] JOURABCHI, Natanel, Kouros BEROUKHIM, Bashir A. TAFTI, Stephen T. KEE a Edward W. LEE. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment. *Gastrointestinal Intervention* [online]. 2014, **3**(1), 8-18 [cit. 2018-11-09]. DOI: 10.1016/j.gii.2014.02.002. ISSN 22131795. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213179514000078>
- [14] ČERVINKA, Dalibor a Veronika NOVOTNÁ, ed. High-Voltage Pulse Source for Cell Elektroporation. In: *Mechatronics 2017*. Cham: Springer International Publishing, 2018, s. 80-86. Advances in Intelligent Systems and Computing. DOI: 10.1007/978-3-319-65960-2. ISBN 978-3-319-65959-6. ISSN 2194-5357.
- [15] LATOUCHE, Eduardo L., Christopher B. ARENA, Jill W. IVEY, et al. High-Frequency Irreversible Electroporation for Intracranial Meningioma: A Feasibility Study in a Spontaneous Canine Tumor Model. *Technol Cancer Res Treat* [online]. 2018, **17** [cit. 2018-11-07]. DOI: 10.1177/1533033818785285. ISSN 1533-0346. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1533033818785285>
- [16] ARENA, Christopher B, Michael B SANO, John H ROSSMEISL, John L CALDWELL, Paulo A GARCIA, Marissa RYLANDER a Rafael V DAVALOS. High-frequency irreversible electroporation (H-FIRE) for non-thermal ablation without muscle contraction. *BioMedical Engineering On-Line* [online]. 2011, **10**(1), 102 [cit. 2018-11-24]. DOI: 10.1186/1475-925X-10-102. ISSN 1475-925X. Dostupné z: <http://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-925X-10-102>
- [17] SUN, Zhonghua. Cardiac CT imaging in coronary artery disease:: Current status and future directions. *Quant Imaging Med Surg* [online]. 2012, **2**(2), 98-105 [cit. 2018-11-27]. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2012.05.02. Dostupné z: <http://qims.amegroups.com/article/view/629/668>

- [18] SUN, Z, G H CHOO a K H NG. Coronary CT angiography: current status and continuing challenges. *The British Journal of Radiology* [online]. 2012, **85**(1013), 495-510 [cit. 2018-11-27]. DOI: 10.1259/bjr/15296170. ISSN 0007-1285. Dostupné z: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/15296170>
- [19] DESJARDINS, Benoit a Ella A. KAZEROONI. ECG-Gated Cardiac CT. *American Journal of Roentgenology* [online]. 2004, **182**(4), 993-1010 [cit. 2018-11-27]. DOI: 10.2214/ajr.182.4.1820993. ISSN 0361-803X. Dostupné z: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.182.4.1820993>
- [20] HAMMER, Mark. CT Physics: Cardiac CT. *XRayPhysics - Interactive Radiology Physics* [online]. 2014 [cit. 2018-11-27]. Dostupné z: http://xrayphysics.com/cardiac_ct.html
- [21] KORPAS, David. *Kardiostimulační technika*. 1. Praha: Mladá fronta, 2011. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2492-1.
- [22] SHEN, Junlin, Xiangying DU, Daode GUO, et al. Prospective ECG-Triggered Coronary CT Angiography: Clinical Value of Noise-Based Tube Current Reduction Method with Iterative Reconstruction. *PLoS ONE* [online]. 2013, **8**(5) [cit. 2018-11-30]. DOI: 10.1371/journal.pone.0065025. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0065025>
- [23] NACIF, Marcelo Souto, Anna ZAVODNI, Nadine KAWEL, Eui-Young CHOI, João A. C. LIMA a David A. BLUEMKE. Cardiac magnetic resonance imaging and its electrocardiographs (ECG): tips and tricks. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* [online]. 2012, **28**(6), 1465-1475 [cit. 2018-11-30]. DOI: 10.1007/s10554-011-9957-4. ISSN 1569-5794. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10554-011-9957-4>
- [24] SEIDL, Zdeněk, Andrea BURGETOVÁ, Eva HOFFMANNOVÁ, Martin MAŠEK, Manuela VANĚČKOVÁ a Tomáš VITÁK. *Radiologie pro studium i praxi*. 1. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
- [25] ULLMANN, Vojtěch. Hradlovaná fázová scintigrafie. *Astro Nukl Fyzika* [online]. Ostrava [cit. 2018-12-28]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/Scintigrafie.htm#4>
- [26] SACU, Murat, Vedat DAVUTOGLU a Orhan OZER. Electrical cardioversion. *Ann Saudi Med* [online]. 2009, **29**(3), 201-206 [cit. 2018-12-07]. DOI: 10.4103/0256-4947.51775. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813644/>

- [27] SHIN, Dong Geum, Iksung CHO, Bríain ó HARTAIGH, et al. Cardiovascular Events of Electrical Cardioversion Under Optimal Anticoagulation in Atrial Fibrillation: The Multicenter Analysis. *Yonsei Medical Journal* [online]. 2015, **56**(6), 1552—1558 [cit. 2018-12-07]. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.6.1552. ISSN 0513-5796. Dostupné z: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2015.56.6.1552>
- [28] Elektrická kardioverze. *Www.ikem.cz* [online]. Praha: Institut klinické a experimentální medicíny, 2018 [cit. 2018-12-07]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/elektricka-kardioverze/a-402/>
- [29] CINGOLANI, Eugenio, Joshua I. GOLDBERGER a Eduardo MARBÁN. Next-generation pacemakers: from small devices to biological pacemakers. *Nature Reviews Cardiology* [online]. 2017, **15**(3), 139-150 [cit. 2018-12-14]. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.165. ISSN 1759-5002. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrcardio.2017.165>
- [30] ČEŠKA, Richard a Jan PIŤHA. Když srdce potřebuje kardiostimulátor. *Tlukot srdce* [online]. Brno: Medica Healthworld, 2015 [cit. 2018-12-17]. Dostupné z: <http://www.tlukotsrdce.cz/clanek/1032/kdyz-srdce-potrebuje-kardiostimulator/>
- [31] VYSKOČIL, František. Jak vzniká srdeční pulz a jakou roli při tom hrají jednotlivé ionty?. *Přírodovědci.cz* [online]. Praha: Přírodovědecká fakulta UK, 2013 [cit. 2018-12-26]. Dostupné z: <https://www.prirodovedci.cz/zeptejte-se-prirodovedcu/185>
- [32] BERKOVÁ, Marie. Zátěžová dobutaminová echokardiografie u ischemické choroby srdeční - metodika, indikace, podmínky, postup a obecné zásady pro praxi. *Internal Medicine for Practice* [online]. 2002, **4**(2), 68-71 [cit. 2019-03-10]. ISSN 12127299. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/artkey/int-200202-0006.php>
- [33] KOLÁŘ, Radim. *Lékařská diagnostická technika* [online]. 2007 [cit. 2019-03-31]. Elektronická skripta. VUT.
- [34] MALMIVUO, Jaakko a Robert PLONSEY. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. 1. Oxford: Oxford University Press, 1995. ISBN 978-0195058239.
- [35] KOZUMPLÍK, Jiří. *Analýza biologických signálů* [online]. Brno, 2012 [cit. 2019-03-31]. Elektronická skripta. VUT.

- [36] MEDUNA, Vladimír a Ctirad KOUDELKA. *Účinky elektrického proudu na lidský organizmus*. Ostrava: Vysoká škola báňská — TU Ostrava, Fakulta elektrotechniky a informatiky, 2006.
- [37] KALÁB, Pavel a Miloslav STEINBAUER. *Bezpečnost v elektrotechnice* [online]. Brno, 2011 [cit. 2019-04-27]. Elektronická skripta. VUT.
- [38] MALI, B., T. JARM, F. JAGER a D. MIKLAVČIČ. An algorithm for synchronization of in vivo electroporation with ECG. *Journal of Medical Engineering & Technology* [online]. 2005, **29**(6), 288-296 [cit. 2018-12-30]. DOI: 10.1080/03091900512331332591. ISSN 0309-1902. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03091900512331332591>

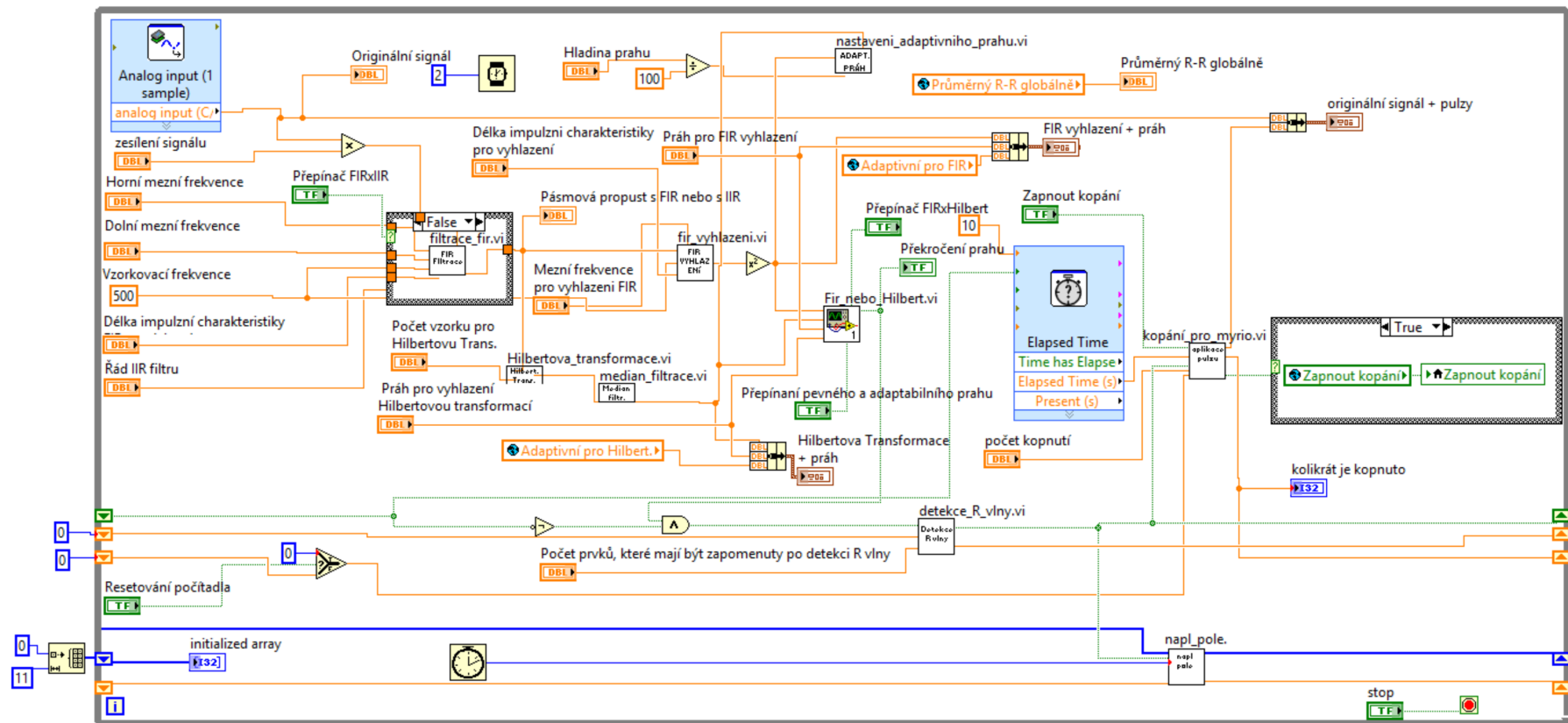
Seznam symbolů, veličin a zkratk

ATP	antitachykardická stimulace
AV	síňokomorový
CT	počítačová tomografie
H-FIRE	High-Frequency Irreversible Electroporation
ICRC	mezinárodní centrum klinického výzkum
ICD	implantabilní kardioverter-defibrilátor
ICHS	ischemická choroba srdeční
IRE	ireverzibilní elektroporace
MRI	magnetická rezonance
PET	pozitronová emisní tomografie
RFA	radiofrekvenční ablace
SA	sinoatriální
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
UZ	ultrazvuk

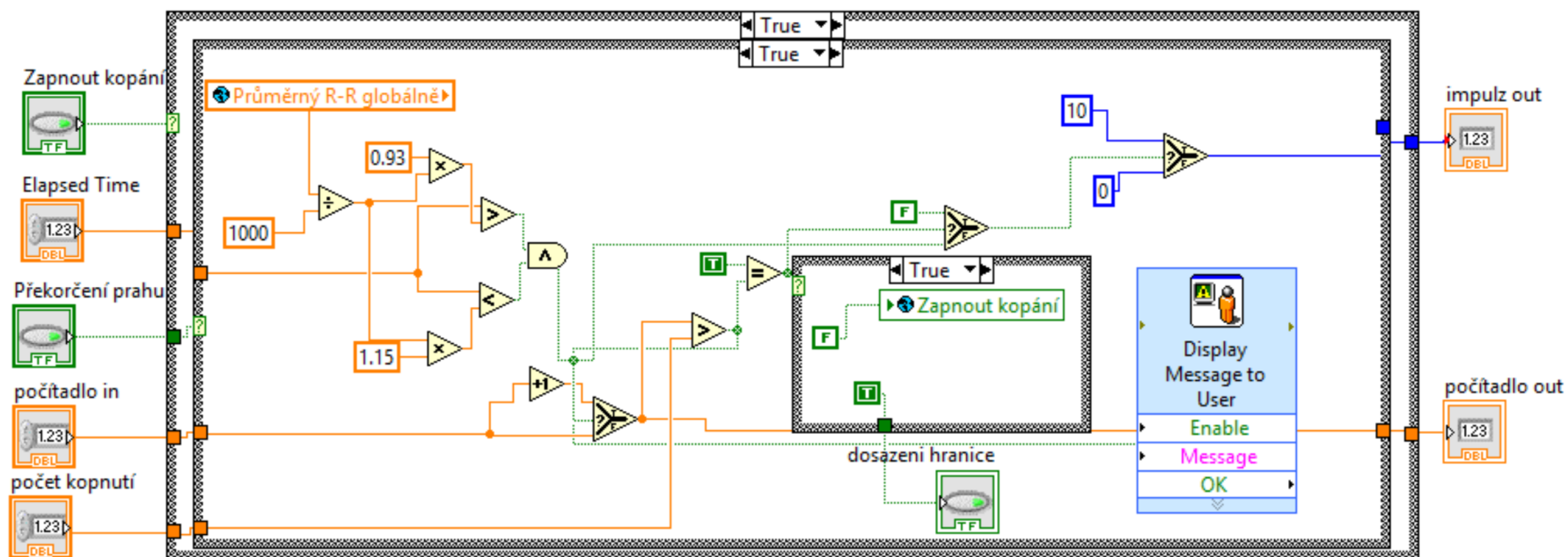
Seznam příloh

A	Blok diagramy	54
B	Obsah přiloženého CD	56

A Blok diagramy



Obr. A.1: Blok diagram realtime verze programu.



Obr. A.2: Ukázka bloku, který řídí dodávání elektroporačních pulzů

B Obsah přiloženého CD

/	kořenový adresář přiloženého CD
└─ Michal Nohel BP.pdf	elektronická verze bakalářské práce
└─ Offline_final.....	offline verze programu
└─ Realtime	real-time verze programu
└─ Vyextrahovana_EKG_data	databáze EGK záznamů